

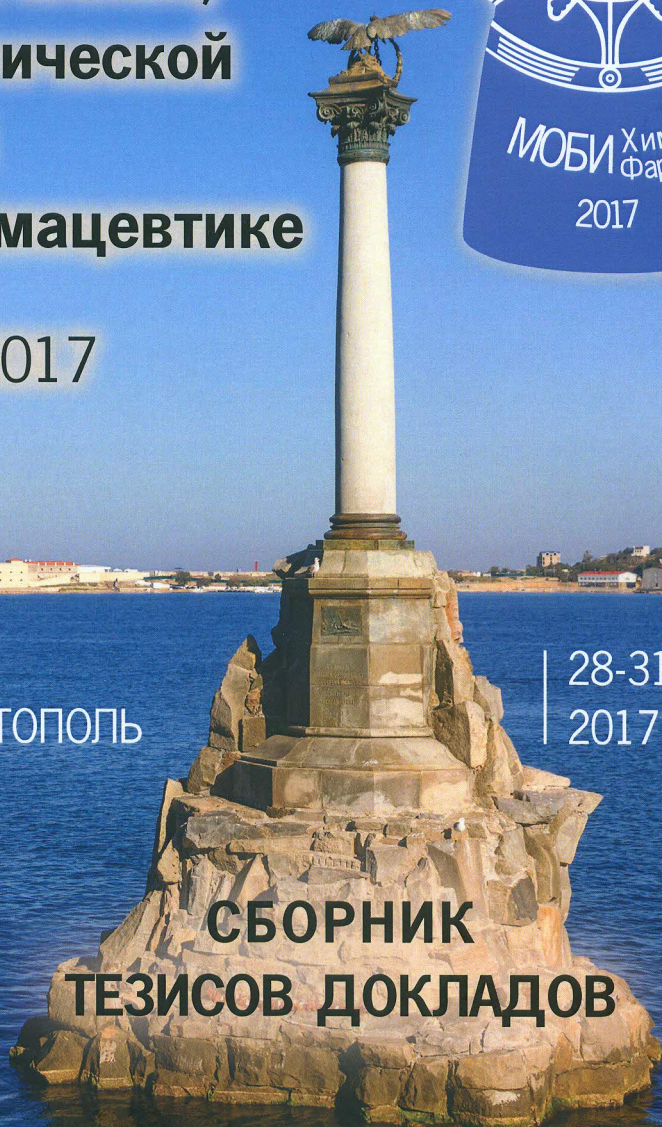
III Междисциплинарный
симпозиум
по медицинской,
органической,
биологической
химии
и фармацевтике

2017

КРЫМ
СЕВАСТОПОЛЬ

28-31 мая
2017 года

СБОРНИК
ТЕЗИСОВ ДОКЛАДОВ



УДК 615
ББК 52.8я43
С23

Сборник тезисов докладов Третьего Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017 / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Панфиной. – М.: «Перо», 2017. – 140 с.

ISBN 978-5-906961-26-6

Медицинская химия представляет собой интенсивно развивающуюся химическую дисциплину, достижения которой используются всеми ведущими мировыми фармацевтическими компаниями в создании современных лекарств. В 2011 г. специальность «02.00.16 – медицинская химия» внесена в реестр Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Минобрнауки РФ в качестве специальности для защиты диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук. Диссертационный совет Д 501.001.69 при МГУ имени М.В. Ломоносова под руководством академика Н.С. Зерфинова провёл присуждение первых учёных степеней по специальности 02.00.16. Одной из основных концепций медицинской химии является ориентированность на биологическую мишень (фермент, рецептор, ионный канал, ДНК, РНК) и исследование тех молекулярных механизмов, которые запускает через эту мишень биологически активное вещество или лекарство, и которые в конечном итоге через сложную цепь биохимических процессов и сигнальных путей приводят к физиологическому отклику организма. С целью обсуждения актуальных проблем современной медицинской химии, привлечения профессионалов из областей органической и биологической химии для участия в реализации друг диссусвету проектов, формирования молодого поколения исследователей в области медицинской химии в РФ, установления устойчивых кооперационных связей кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова на регулярной основе проводит симпозиумы серии МОБИ www.mbi-schem.org.

В настоящем Сборнике представлены результаты, полученные научными коллективами в последние годы и относящиеся к тематике МОБИ-ХимФарма2017.

Для преподавателей, научных работников, аспирантов и студентов химических, биологических и медицинских специальностей.

Издательство «Перо»

109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105

Тел.: (495) 973-72-28, 665-34-36

Подписано в печать 02.05.2017. Формат 60×90/16.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 8,75. Тираж 170 экз. Заказ 298.

Отпечатано в ООО «Издательство «Перо»

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2017	Страница
Абзианидзе Виктори Владимовна	34, 78, 79, 98
Андреева Юлия Александровна	133
Андрощенко Денис Леонидович	4, 38, 68
Бабкин Игорь Юрьевич	80, 129
Баталин Сергей Дмитриевич	81
Белов Павел Павлович	52, 82, 110
Берберова Надежда Титовна	5, 50, 75, 115, 116
Березин Дмитрий Борисович	6, 83
Бредихин Александр Александрович	84, 85
Бредихина Земфира Азальевна	85
Буглов Геннадий Михайлович	7
Валиулина Зулейха Рахимьяновна	8, 113
Возник Алена Игоревна	88
Волкова Татьяна Валентиновна	9
Волкова Юлия Алексеевна	10
Волошина Александра Дмитриевна	11, 86
Воробьев Алексей Юрьевич	131
Выштагалок Александра Борисовна	12, 23, 126
Гладышев Павел Павлович	13, 69
Гончаренко Александр Александрович	130
Грачева Юлия Александровна	14, 71
Громыко Александр Викторович	15, 108
Демина Ольга Викторовна	16, 87
Денисов Михаил Сергеевич	17
Дуткин Сергей Николаевич	52, 82, 110
Дьяконов Владимир Анатольевич	18
Егоров Антон Сергеевич	88
Зайцев Владимир Петрович	89, 106, 123
Зарубина София Александровна	19, 68
Зашихина Наталья Николаевна	20, 29, 40, 90
Зильбер Рубина Алексеевна	21, 42, 91, 127, 128
Зинатулина Карина Марсовна	22
Зобов Владимир Васильевич	11, 23, 86
Золотцев Владимир Александрович	24, 32
Зорина Анна Вячеславовна	92, 119
Ибрагимова Лилия Фанилевна	25
Иванова Алпа Владимировна	93, 95
Иванцова Полина Михайловна	132, 133
Кадлуцкий Алексей Петрович	94
Касаккина Ольга Тарасовна	22, 26, 57
Кирсанова Анна Анатольевна	133

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2017	Страница
Климочкин Юрий Николаевич	27
Ковалева Ксения Сергеевна	28
Козипина Алиса Николаевна	93, 95
Коновалова Надежда Валерьевна	96
Коржикова-Влах Евгения Георгиевна	20, 29, 40, 90
Коржиков-Влах Виктор Александрович	30, 114
Королев Дмитрий Владимирович	97
Коршун Владимир Аркадьевич	31, 70
Костин Владимир Анатольевич	24, 32
Красавин Михаил Юрьевич	33
Криворотов Денис Викторович	34, 79, 98
Круглик Александр Сергеевич	99
Кудрявцев Константин Викторович	35, 132, 133
Кутасевич Антон Викторович	36
Кучин Александр Васильевич	37, 60
Левашов Павел Андреевич	38
Левашова Анна Игоревна	39, 100
Левит Мария Леонидовна	29, 40
Логинова Евгения Сергеевна	41
Луэна Анастасия Сергеевна	58, 101
Лысенко Иван Леонидович	102
Майстренко Валерий Николаевич	21, 42, 127, 128
Макаров Сергей Васильевич	43
Максименко Александр Васильевич	44
Малышева Анна Олеговна	103
Маркачева Кристина Евгеньевна	104
Маслова Ольга Васильевна	45
Морозов Алексей Сергеевич	105
Морозова Виталия Сергеевна	46, 100
Нагорнов Роман Сергеевич	47
Надирова Марьяна Албертовна	106
Овчинникова Ирина Георгиевна	48
Ольхович Марина Васильевна	49, 125
Осипов Александр Леонидович	107, 122
Осипов Василий Николаевич	108
Осипова Виктория Павловна	50
Остроглазов Евгений Сергеевич	109
Паннина Екатерина Михайловна	51
Пасько Владимир Игоревич	52, 110
Первошцикова Ксения Андреевна	53
Петров Михаил Львович	54
Плотников Марк Борисович	55, 111
Плотникова Татьяна Макаровна	111

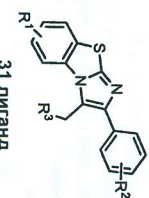
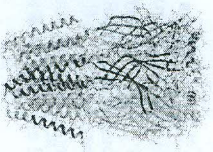
ДИЗАЙН, СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ РЯДА ИМИДАЗО[2,1-*b*]БЕНЗОТИАЗОЛОВ В КАЧЕСТВЕ АДЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ

Ю.А. Волков¹, Т.А. Тихонова,¹ И.В. Рассохина,¹ В.Б. Цемков,¹ Е.А. Кондрахин,²
Г.И. Ковалев,² И.В. Заварзин¹

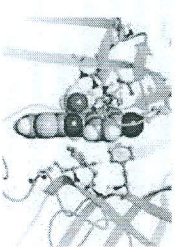
¹Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Ленинский просп., д.47
²НИИ фармакологии имени В. В. Заварзина, Москва, ул. Балтийская, д.8

Рецепторы γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК_A) – пентамерные лиганд-зависимые ионные каналы, открывающиеся под действием γ -аминомасляной кислоты. ГАМК_A отвечает за ток ионов хлора через мембраны нервных клеток и относится к жизненно важным биологическим мишеням, регулирующим ключевые процессы центральной нервной системы и психики человека. Рецепторы ГАМК_A напрямую и опосредованно задействованы в развитии заболеваний ЦНС: депрессии, панического, биполярных расстройств, бессоннице, эпилепсии, алкоголизме и т.д. [1] В связи с чем поиск новых лигандов с ГАМК_A-модулирующей активностью имеет ключевое значение для установления механизмов развития этих заболеваний и для разработки новых поколений анксиолитических, противотревожных и снотворных лекарственных средств.

В настоящей работе нами был реализован рациональный дизайн новых модуляторов ГАМК_A рецепторов на основе имидазо[2,1-*b*]бензотиазольных производных. Структура имидазо[2,1-*b*]бензотиазольных лигандов была оптимизирована методом молекулярного докинга с учетом их сродства к бензодиазепиновому сайту связывания ГАМК_A рецептора. С помощью тандемной мелд-катализируемой 5-*exo* *dig* реакции конденсации алкиленов с основными Шиффа, полученными из 2-аминобензотиазольных лигандов. Оценка сродства синтезированных соединений к ГАМК_A рецептору методом радиолигандного конкурентного связывания показала, что полученные соединения обладают высокой активностью (IC₅₀ 10-320 нМ).



31 планта



Модель рецептора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК_A) подтипа А

R¹ = H, Cl, OMe; R² = H, F, Cl, Br, Me, OMe, NO₂;
R³ = CO₂R, CONR₂, CO₂H

R¹ = H; R² = Cl;
R³ = CONMe₂
IC₅₀ = 10 нМ

Литература

- [1] Jacob T. S., Moss S. J., Jurd R. *Nature Rev Neurosci*, 2008, 9, 331.
[2] (a) Rassokhina I. V., Shitman V. Z., Zavarzin I. V., Geyorgyan V., Volkova Y. A. *J. Org. Chem.* 2015, 80, 11212. (b) Rassokhina I. V., Volkova Y. A., Kozlov A. S., Scherbakov A. M., Andreeva O. E., Shitman V. Z., Zavarzin I. V. *Steroids* 2016, 113, 29.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНА АДИКЛИЧЕСКОГО И МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

А.Д. Волошина¹, Н.В. Кулик¹, А.С. Стробыкина¹, Е.С. Крылова¹, В.Э. Семенов¹,
О.А. Денина¹, В.В. Зобов^{1,2}

¹ФГБУНИ «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук», Казань, Россия
²ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия.

Трудности лечения и профилактики инфекционных заболеваний, обусловленные разнообразием биологических форм возбудителей, постоянным возникновением мультирезистентных форм, появлением новых видов опасных патогенов, определяют актуальность проблемы создания новых противомикробных средств.

Ранее было показано, что производные 1,3-бис(алкил)-6(5)-замещенного урацила, содержащие омыляемые группы и триазольные фрагменты в полиметиленовых цепочках, проявляют широкий спектр антимикробной активности, низко цитотоксичность и умеренную токсичность на млекопитающих [1, 2]. Производные пиримидина обладают разнообразными биологическими свойствами и успешно применяются в медицине в качестве антимикробных, противоопухолевых, противогрибковых лекарственных средств.

Нами изучена антимикробная активность, механизм действия, цитотоксичность и острая токсичность на млекопитающих новых производных конденсированных урацилов, а именно несущих омыляемые группировки в составе алкильных цепочек 1,3-бис(алкил)-хиназолин-2,4-дионов адиклического и макроциклического строения. Исследованные соединения протестированы на антимикробную активность по отношению к ряду грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых культур грибов. Установлено, что основным структурным фактором, влияющим на антимикробную активность соединений, является природа алкильных радикалов в составе омыляемой группы.

Минимальные ингибирующие концентрации наиболее активных соединений по отношению к грамположительным бактериям (*Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus cereus* 8035, *Enterococcus faecalis* 8043) составляют 0,2-8,0 мг/л, в отношении грамотрицательных бактерий наблюдаются в диапазоне концентраций 4,0-31,3 мг/л. Противогрибковая активность соединений лидеров проявляется в концентрациях 2,0-31,3 мг/л.

Исследованные соединения проявляют умеренную токсичность на лабораторных мышах, низкую цитотоксичность на клетках млекопитающих, и вызывают угнетение активности дегидрогеназа глюкозы *Staphylococcus aureus* 209P и гриба *Sclerotinia albicans* 855-653.

Таким образом, исследован новый класс биологически активных соединений, которые могут представлять значительный интерес для создания новых перспективных антимикробных агентов.

Литература:

1. В.Э. Семенов, А.Д. Волошина, Н.В. Кулик, А.С. Стробыкина, Р.Х. Гиниятуллин, Д.Ф. Сайфина, А.Е. Николаев, Е.С. Крылова, В.В. Зобов, В.С. Резник. Известия академии наук, 2015, 2885 – 2896.
2. А.Д. Волошина, В.Э. Семенов, А.С. Стробыкина, Н.В. Кулик, Е.С. Крылова, В.В. Зобов, В.С. Резник. Биоорганическая химия, 2017, 197-204.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00014).

ПРО- И АНТИОКСИДИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИРОДНЫХ ТИОЛОВ

К.М. Зинатуллина^{1,2}, Н.П. Храмеева¹, О.Т. Касакина²

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской Академии наук,
²Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской Академии наук

Окислительный стресс характеризуется повышенным содержанием активных форм кислорода (АФК) и отражает дисбаланс между скоростями образования АФК и их утилизацией. Утилизация предполагает наличие антиоксидантов (АО), которые восстанавливают пероксиды и образуют неактивные в процессах окисления продукты с радикалами. Низкомолекулярные природные тиолы глутатион (GSH) и цистеин (CSH), выполняющие разнообразные антиоксидательные функции: взаимодействуют с гидроксилированными радикалами, восстанавливают гидропероксиды, дисульфидные связи -S-S-, предотвращают окисление протенинов. Их используют в качестве лекарственных средств. GSH применяется также в косметических средствах - кремах и мылах - для омоложения и отбеливания кожи, защиты от солнечного УФ-облучения [1]. Повышенный уровень в крови гомоцистеина (HSH), который отличается от цистеина на одну метилгруппу, может привести к ишемической болезни сердца и лейкоэнцефалопатическим заболеваниям [2].

В данной работе исследована кинетика взаимодействия природных тиолов GSH, CSH и HSH с АФК: пероксидными радикалами (RO₂[•]), образующимися при распаде ААРН в водной среде, и с пероксидом водорода. Особое внимание обращено на определение выхода радикалов в реакции взаимодействия тиолов с H₂O₂. Использовали новый водорастворимый акцептор свободных радикалов - полиметиновый краситель А (пирридиневая соль 3,3'-ди-γ-сульфопролил-9-метилтиакарбобацилинебтана), спектрально-кинетиические характеристики которого определены в [3]. Методом конкурирующих реакций определены константы скорости реакции тиол + RO₂[•] при 37°C в воде, равные в 10⁵(M·c)⁻¹: 0,84 (GSH), 2,16 (HSH) и 4,4(CSH).

Методом ингибиторов с использованием А исследована кинетика образования радикалов в реакции тиолов с пероксидом водорода. Определены удельные скорости образования радикалов (σ), равные σ = W_A / [H₂O₂] × [Тиол]. Величины σ характеризуют реакционную способность тиолов к образованию свободных радикалов в реакции с H₂O₂. Глутатион и гомоцистеин практически одинаково генерируют радикалы (7,0-10-5(M·c)⁻¹), а активность цистеина в этом процессе в 30 раз выше (2,1·10⁻³(M·c)⁻¹).

Исследовано влияние иммобилизации глутатиона на твердом носителе на его активность в реакциях с АФК. Глутатион условительно сорбируется на микрокристаллической целлюлозе (6×10⁻⁴ моль/г) и глине (монтмориллонит натрия, Cloisite А) (9×10⁻⁴ моль/г). Установлено, что иммобилизованный глутатион сохраняет свою активность в реакциях с пероксидом водорода и с пероксидными радикалами, что открывает возможность применения новых материалов (GSH/CeI и GSH/M) в косметологии.

Работа поддержана грантами РНФ №14-23-00018 и РФФИ №17-03-00364.

Литература

1. Shindo, Y., Nishimoto, T., *Archives of dermatological research*, 1995, 287 (8): 747-53.
2. McShall, Kimber S. // *Comprehensive Physiology*, 2016, 6 (1): 471.
3. Зинатуллина К.М., Касакина О.Т., и др. *Изв. АН Сер. Хим.* 2016, 12: 2825.

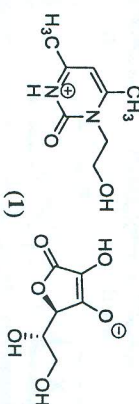
ВЛИЯНИЕ L-АСКОРБАТ 1-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-4,6-ДИМЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2-ОНА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ССЛ

В.В. Зобов^{1,2}, А.Б. Вышатакалов¹, Назров Н.Г.^{1,2}, А.Г. Порфирьев^{1,2}, А.А. Парфенов¹, Л.Ф. Гумровед¹, Д.А. Конрашин¹, И.В. Галаметдинов¹, В.Э. Семенов¹

¹Институт Органической и Физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН
²Казанский (Приволжский) Федеральный университет

В настоящее время среди населения увеличивается распространённость заболеваний печени, обусловленная как инфекциями, так и применением различных препаратов (например, для лечения туберкулеза, ВИЧ и др.), нарушением питания и экологическими загрязнёнными. В связи с этим, высокую актуальность имеют исследования, направленные на поиск новых препаратов для лечения печени. Наш интерес привлекают производные пириимидина в связи с их способностью стимулировать регенерацию тканей. Лекарственный препарат Ксимедон, созданный в ИОФХ им. А.Е. Арбузова на основе производного пириимидина (1-(β-оксиптил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксопиримидин), стимулирует восстановление печени [1] при ее токсическом поражении четырёххлористым углеродом. В настоящее время ведутся исследования по модификации молекулы Ксимедона с целью создания новых веществ с заданными фармакологическими свойствами. Именуются данные об актопротекторном и нейропротекторном действии производных Ксимедона [2, 3].

Целью настоящего исследования было изучение влияния сокростаглы лекарственной субстанции Ксимедон с аскорбиновой кислотой (формула 1) на восстановление печени после токсического поражения четырёххлористым углеродом.



Токсическое поражение печени моделировалось у белых беспородных крыс обоего пола путем подкожного введения 50% масляного раствора четырёххлористого углерода в дозе 2 мг/кг. Сокростаглы (формула 1) в дозе 20 мг/кг вводили перорально в течение 5 дней, начиная со следующего дня после последнего введения четырёххлористого углерода.

В результате было показано, что под влиянием сокростаглы (формула 1) нормализовались биохимические показатели крови, что проявлялось в снижении активности трансфераз (АЛТ и АСТ) и повышении концентрации белка (р < 0,05) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой аналогичному токсическому воздействию четырёххлористым углеродом без лечения. Под влиянием сокростаглы (формула 1) повышалась выживаемость животных и уменьшалась признаки структурно-морфологических поражений печени, выявляемые на гистологических срезах. В результате исследования выявлены преимущества сокростаглы (формула 1) по сравнению с лекарственными препаратами Ксимедон и Тиотрипазолон (вещество-сравнения).

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ грант № 14-50-00014

- [1] Вышатакалов А.Б., Назров Н.Г., Порфирьев А.Г., Зуева И.В., Миннеханова О.А., Мясгина О.В., Резник В.С., Зобов В.В., Никольский Е.Е. // *Доклады академии наук*, 2015, 462, 103.
- [2] Nazarov N.G., Zobov V.V., Vyshatakalov A.B., Resnik V.S. // *Rev. J. of Pharmacological, Biological and Chemical Sciences*, 2015, 6 (6), 1617.
- [3] Поващева Т.В., Семенов В.Э., Галиметдинова И.В., Резник В.С., Кнни К.С., Колесников П.Е., Кузнецова С.В., Челышев Ю.А. // *Эксп. и клин. фармакол.*, 2016, 79 (8), 3.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНА АЛКИЛДИЭСКОГО И МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

А.Д. Волошина¹, Н.В. Кулик¹, А.С. Стробыкина¹, Е.С. Крылова¹, В.Э. Семенов¹, О.А. Ленина¹, В.В. Зобов^{1,2}

¹ ФГБУНИ «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского государственного университета (Приволжский федеральный университет), Казань, Россия
научного центра Российской академии наук», Казань, Россия
² ФГБОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия.

Трудности лечения и профилактики инфекционных заболеваний, обусловленные разнообразием биологических форм возбудителей, постоянным возникновением мультирезистентных форм, появлением новых видов опасных патогенов, определяют актуальность проблемы создания новых противомикробных средств.

Ранее было показано, что производные 1,3-бис(алкил)-6(5)-замещенного урацила, содержащие описываемые группы и триазольные фрагменты в полиметиленовых цепочках, проявляют широкий спектр антимикробной активности, низкую цитотоксичность и умеренную токсичность на млекопитающих [1, 2]. Производные пиримидина обладают разнообразными биологическими свойствами и успешно применяются в медицине в качестве антимикробных, противовоспалительных лекарственных средств.

Нами изучена антимикробная активность, механизм действия, цитотоксичность и острая токсичность на млекопитающих новых производных конденсированных урацилов, а именно несущих описываемые группы в составе алкильных цепочек 1,3-бис(алкил)-хиназолин-2,4-дионов алкилциклического и макроциклического строения. Исследованные соединения протестированы на антимикробную активность по отношению к ряду грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых культур грибов. Установлено, что основным структурным фактором, влияющим на антимикробную активность соединений, является природа алкильных радикалов в составе описываемой группы.

Минимальные ингибирующие концентрации наиболее активных соединений по отношению к грамположительным бактериям (*Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus cereus* 8035, *Enterococcus faecalis* 8043) составляют 0,2-8,0 мкг/л, в отношении грамотрицательных бактерий наблюдается в диапазоне концентраций 4,0-31,3 мкг/л. Противогрибковая активность соединений лидеров проявляется в концентрациях 2,0-31,3 мкг/л.

Исследованные соединения проявляют умеренную токсичность на лабораторных мышах, низкую цитотоксичность на клетках млекопитающих, и вызывают угнетение активности дегидрогеназы глюкозы *Staphylococcus aureus* 209P и гриба *Candida albicans* 855-653.

Таким образом, исследован новый класс биологически активных соединений, которые могут представлять значительный интерес для создания новых перспективных антимикробных агентов.

Литература:

1. В.Э. Семенов, А.Д. Волошина, Н.В. Кулик, А.С. Стробыкина, Р.Х. Гиниятуллин, Д.Ф. Сайфина, А.Е. Николаев, Е.С. Крылова, В.В. Зобов, В.С. Резник. Известия академии наук, 2015, 2885 – 2896.
2. А.Д. Волошина, В.Э. Семенов, А.С. Стробыкина, Н.В. Кулик, Е.С. Крылова, В.В. Зобов, В.С. Резник. Биоорганическая химия, 2017, 197-204.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00014).

МОДИФИКАЦИЯ ХРОМОФОРНЫХ ГРУПП РЕТИНАЛЬ-СОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ ИХ СПЕКТРАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ

Ленина О.В.¹, Беликов Н.Е.¹, Петровская Л.Е.², Чурич В.В.³, Дужин А.Ю.⁴, Левин П.П.¹, Шумский А.Н.¹, Варфоломеев С.Д.¹, Ходонов А.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, РФ

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биорганосинтетической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, РФ

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный, РФ

⁴ Московский технологический университет, Москва, РФ

Известен целый ряд ретиналь-содержащих белков – бактериородопсин, галородопсин, ксантородопсин, зрительные пигменты, недавно открыты тундрародопсин, а также ядерные рецепторы ретиновой кислоты, для которых известны изомеры ретинилов, как хромофорные группы, необходимы в процессе их функционирования [1-3]. Изомеризация определенной двойной связи в хромофорной группе вследствие адсорбции кванта света вызывает каскад событий, приводящих к генерации химического или физиологического ответа. В процессе эволюции это свойство ретинилов стало основой для трансформации энергии кванта света в физиологические ответы у микроорганизмов и высших животных. Наиболее хорошо изученные родопсин человека и бактериородопсин, принадлежащие к семейству А, являются темплатами для компьютерного моделирования структур ряда мембранных рецепторов человека, отнесенных к этому же классу. Хромофорные группы связаны с белками через протонированную альдиминную связь с ε-аминогруппой остатка Лys. Для исследования взаимосвязи структура – функция в ретиналь-содержащих белках используют очень перспективный подход – модификацию молекул хромофора - *all-E*-ретиналя или 11Z-ретиналя.

Для изучения структуры активного центра и свойств нового уникального протеородопсина – тундрародопсина (ESR), выделенного из психотропной бактерии *Exiguobacterium sibiricum* и экспрессированного в *E.coli*, а также сравнения с бактериородопсином из галофильной бактерии *Halobacterium salinarum*, нами были получены несколько производных исходного *all-E*-ретиналя с разработкой методов их синтеза: 4-оксоретиналь, 3,4-дигидроретиналь и 5,6-дигидро-5,6-эпоксиретиналь, модифицированные по кольцу, 13-дезаэтилретиналь, модифицированные по полиеновой цепи, а также алкилциклическое производное ретиналя (без иононового кольца).

Для установления различий в фототикте и механизме протонного транспорта нами было проведено сравнительное исследование влияния этих модифицированных хромофорных групп, различающихся по электронным и конформационным свойствам, а также по времени встраивания в апобелок, на спектральные свойства этих белков. Было показано, что рекомбинантный ERS легко образует фотоактивные искусственные пигменты со всеми производными ретиналя в доцеллюлярных микцеллах.

Данная работа была частично поддержана РФФИ (грант РФФИ № 16-04-01264а).

Литература

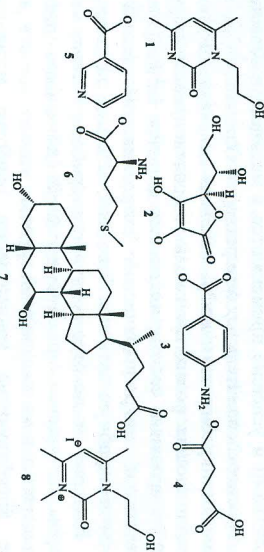
1. V. A. Vayachevsky, A. A. Khodopov, N. E. Belikov, A. V. Larjev, A. Yu. Ljckin, O. V. Demina, S. I. Ljuckasat, M. M. Kravushkin, *Dyes and Pigments*, 2012, 92(2), 831-837.
2. N. Belikov, M. Yakovleva, T. Feldman, O. Demina, A. Khodopov, M. Lindström, K. Donner, M. Ostrovsky, *PLoS ONE*, 2014, 9, e88107.

АНАЛИЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

А.Б. Вышатакалюк¹, Д.Ф. Умарова¹, А.А. Парфенов¹, Назаров Н.Г.^{1,2}, В.В. Зобов^{1,2}, И.В. Галаметдинова¹, Г.В. Черемнев^{1,2}, В.Э. Семенов¹

¹Институт Органической и Физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН
²Казанский (Приволжский) Федеральный университет

В настоящее время в ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН проводятся исследования по модификации молекулы - 1,2-дигидро-4,6-диметил-1-(2-оксэтил)-пиримидина-2 (1), действующего вещества ранозаживляющего и регенерирующего препарата Ксимедон, с целью создания веществ, обладающих выраженной гепатопротекторной активностью. Установлено, что Ксимедон обладает также способностью стимулировать восстановление печени при токсическом гепатите, индуцированном CCl_4 [1] и стимулирует регенерацию клеток blastемы у планарий *Girardia tigrina* [2]. Кроме того, некоторые производные Ксимедона обладают нейротропным действием [3]. На основе пиримидина (1) нами получены его конъюгаты 1-6 - с L-аскорбиновой (2), нарц-аминобензойной (3), янтарной (4), никотиновой (5), 2-амино-4-(метилтио)бутановой кислотой - L-метонином (6), урсоезоксиголевой (7) кислотой, соответственно, а также йодметилат пиримидина (1) - 1-(2-гидроксиэтил)-1,2-дигидро-2-оксо-1,4,6-триметилпиримидинийдиод (8).



Исследование гепатопротекторной активности производных пиримидина проведено на 150 белых беспородных крысах обоего пола. Животным в течение 11 дней 1 раз в день внутривенно вводили тестируемые вещества в дозах 1/300 от ДД₅₀. Затем, в течение 3-х дней подкожно вводили 50% масляный раствор CCl_4 в дозе 2 мл/кг через час после введения исследуемых веществ.

В результате было показано, что в группах животных, которым применяли Ксимедон и его аналоги, отмечали улучшение некоторых показателей: отмечалось повышение выживаемости, уменьшение потери массы и падения температуры тела, наблюдали уменьшение площади поражения печеночной ткани и коррекцию некоторых биохимических показателей, измененных в результате токсического воздействия CCl_4 . Среди исследуемых соединений выявлены лидеры, вызывающие коррекцию наибольшего количества параметров токсического поражения CCl_4 и достоверно снижающие площадь поражения печеночной ткани.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 14-50-00014.

[1] Вышатакалюк А.Б., Назаров Н.Г., Порфирьев А.Г., и др., Доклады академии наук, 2015, 462, 103 (doi: 10.7868/S086956521513024).

[2] Rofitiev A.G., Udaylova K., Vshatakaluk A.B., Zobov V.V., Resnik V.S., *Biomedicine*, 2016 (doi: 10.1007/s12668-016-0311-0).

[3] Пovyшeнa Т.В., Семенов В.Э., Галаметдинова И.В., Резник В.С., и др., *Биол. экск. биол. и мед.*, 2016, 162 (8), 183 (doi: 10.1007/s10517-016-5380-2).

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА БАЗЕ КОНЬЮГАТОВ АНТИТЕЛ С КВАНТОВЫМИ ТОЧКАМИ

П.П. Гладышев¹, Ю.В. Труфанов², О.С. Моринков³, В.В. Врублевская³, Р.М. Горшкова¹, С.В. Дежуров², Д.В. Крыльский², С.И. Ибрагимов¹, А.А. Васильев¹

¹ Государственный университет "Дубна", г. Дубна, Россия
² Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск, Колыцово, Россия
³ Институт биофизики клетки Российской академии наук, г. Пущино, Россия

Протеомные иммунодиагностические технологии анализа белковых антигенов и антител - маркеров инфекций с использованием различных методов иммунохимического анализа необходимы для оперативной дифференциальной лабораторной диагностики различных инфекционных заболеваний человека и животных. Одной из разновидностей иммунохимического анализа является иммунохроматографический анализ (ИХА). Целью настоящей работы является разработка эффективных методов ИХА в рамках новой аналитической платформы двухуровневой иммунохроматографической диагностики особо опасных и резистентных инфекций (Аналитическая платформа ИДОР) [1]. Эта аналитическая платформа предусматривает использование в качестве флуоресцентных меток биомаркеров коллоидных квантовых точек (КТ) и выделяет требования к автоматизированной диагностической технике. Использование КТ с флуоресценцией в ближней инфракрасной области (>650 нм) решает одну из основных проблем ИХА - практически исключает влияние собственной флуоресценции нитроцеллюлозной мембраны тест-полоски. Для снижения затрат на разработку и производство необходимого широкого набора высокоспецифичных биологических компонентов тест-систем предложено использовать высокоспецифичные технологии фатовых дисплеев и мишень-специфичных аптамеров, позволяющих получать комбинаторные библиотеки пептидов и белков высокой специфичности без стадии иммунизации животных.

Для испытаний и комплексной поверки создаваемой роботизированной техники предложена референс-тест-система на основе модельного агента вирусная инфекция Ауески и его антиген. Для ИХА разработан метод синтеза конъюгатов коллоидных квантовых точек с моноклональными антителами к гликопротеину gV вируса болезни Ауески. Установлены оптимальные условия синтеза биоconъюгатов и количественной ретициации флуоресценции тестовой и контрольной зон тест-полосок. Показано, что при длине волны возбуждения 450 нм и регистрации спектров флуоресценции при 700-800 нм достигается наибольшая чувствительность. Проведенные исследования показали перспективность применения разработанного подхода для ранней иммунохроматографической диагностики инфекций. Замена коллоидного золота на КТ и использование роботизированной техники позволяет количественно определять патогенные белки и существенно повышает объективность диагностики.

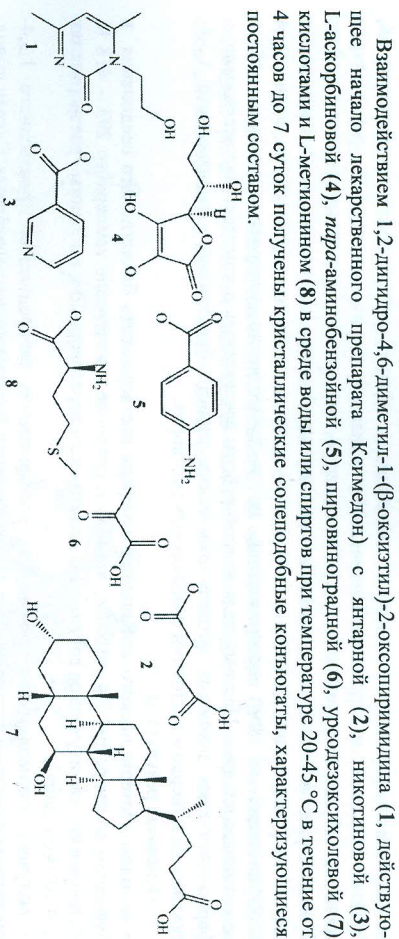
Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 15-19-00229.

1. Гладышев П.П., Васильев А.А., Моренков О.С., Врублевская В.В., Труфанов Ю.В., Болдырев А.Н., Дежуров С.В., Крыльский Д.В., Ибрагимов С.А. Аналитическая платформа иммунохроматографической двухуровневой диагностики опасных и резистентных инфекций на основе протеомных технологий // Современная медицина: актуальные вопросы / Сб. ст. по материалам I междунар. науч.-практ. конф. № 1 (45). Новосибирск: Изд. АНС «СибАк», 2016. С. 22-48.

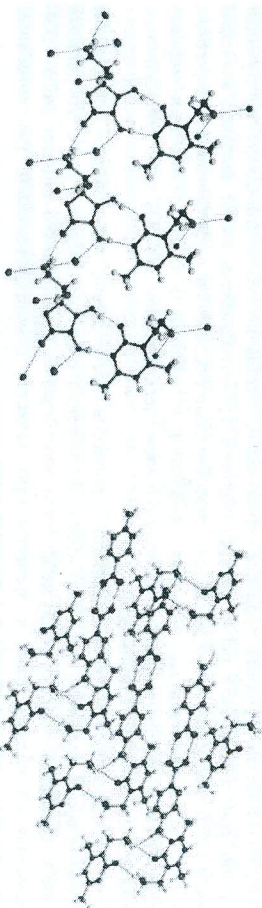
СИНТЕЗ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЬЮГАТОВ КСИМЕДОНА С НЕКОТОРЫМИ БИОГЕННЫМИ КИСЛОТАМИ

М.С. Шашин, И.В. Газиметдинова, В.Э. Семенов, В.В. Зобов, А.Б. Вышатакалов, А.Т. Губайдуллин, Ш.К. Дамынов

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Российской Академии Наук, 420088, Казань, ул. академика Арбузова 8, e-mail: mikhail.shashin@rc.ksc.ru



Строение конъюгатов изучено с помощью ЯМР-спектроскопии в растворах и рентгенодифракционными методами в твердом состоянии. В растворе конъюгатов пиридиновый цикл находится в виде протонированного по кольцевому атому N пиридиний-иона, тогда как в кристаллах конъюгат представляет собой сокристалл, в котором производное пиридина 1 связано с кислотой водородными связями, как это показано на следующем рисунке для конъюгатов пиридина 1 с кислотами 4 и 5 соответственно:



Обсуждается биологическая активность конъюгатов производного пиридина 1 с кислотами 2-8, в частности, их токсичность и гепатопротекторные свойства. Установлено, что конъюгаты производного пиридина 1 с кислотами 2, 4 и 5 относятся к практически нетоксичным веществам, и обладают в условиях отравления животных CCl_4 более высокими гепатопротекторными свойствами, чем индивидуально соединение 1 (Ксимедон) и антиоксидантный препарат сравнения Тиотриазолин.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РНФ № 14-50-00014.

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОПРАНОЛОЛА РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЬЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИПАРИЛЕНФАЛДИДНЫХ КОМПОЗИТОВ

Р.А. Зильберг, Ю.А. Яркаева, Д.Р. Кадырова, Ю.Р. Прохорова, А.В. Сидельников, В.Н. Майстренко

Башкирский государственный университет, 2. Уфа

Пропранолол является кардиоселективным блокирующим агентом β-адренорецепторов и применяется для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтическое и фармакологическое значение пропранолола оправдывает интерес к разработке аналитических методов контроля качества фармацевтических препаратов на его основе. В последние годы в практику фармацевтического анализа активно внедряются экспресс-методы идентификации и контроля качества лекарственных средств, позволяющие достаточно просто и экономически обоснованно оценивать их соответствие нормативным требованиям, в том числе устанавливать присутствие контрафактной продукции. Среди них широко применяются вольтамперометрические методы, поскольку многие лекарственные соединения электрохимически активны в доступной области потенциалов [1, 2].

В работе предложен вольтамперометрический метод с использованием модифицированных полиарилэфалдидными композитами, содержащих меланин и цинковую кислоту, стеклоуглеродных электродов для идентификации лекарственных средств на основе пропранолола. В качестве аналитов были выбраны антиаритмические препараты пропранолола разных производителей: Анаприлин-Гатхимфармпрепарат, Анаприлин-Обновление ПФК, Анаприлин-Фармстандарт-Лекарства. Для действующего вещества – пропранолола (производства Astra Zeneca (Великобритания)) было оценено влияние скорости развертки потенциала, pH фоновой электролита, времени накопления на электроде, концентрации на токи электроокисления. Обработка вольтамперометрических данных проводилась хемометрическими методами: МТК и ПЛС-ДА. Графики счетов свидетельствуют о том, что препараты пропранолола в зависимости от производителей делятся на отдельные кластеры на плоскости главных компонент. Для исследуемых образцов анаприлина оптимальное число главных компонент равно 5, доля объясняемого дисперсии более 95%. Метод ПЛС-ДА показал, что каждый препарат соответствующего производителя правильно отнесен к тестовому образцу той же природы и значения дискриминантных откликов близки к единице. Это свидетельствует о положительном результате распознавания лекарственных средств на основе пропранолола по производительно, кроме того тестовые образцы правильно идентифицированы, отсутствуют ошибки первого и второго рода. Установлено, что предложенный метод позволяет различать лекарственные формы одного препарата, выпущенные различными производителями.

Литература:

1. Sidel'nikov A.V., Zil'berg R.A., Yarkayeva Yu.A., Maistrenko V.N., and Kaikin V.A. Voltammetric identification of antiarrhythmic medicines using principal component analysis // J. Anal. Chem., Vol. 70, №. 10, 2017. P. 1261–1266.
2. Zil'berg R.A., Yarkayeva Yu.A., Maksudova E.I., Sidel'nikov A.V., and Maistrenko V.N. Voltammetric identification of insulin and its analogues using glassy carbon electrodes modified with polyaryletherphthalides. // J. Anal. Chem., Vol. 72, №. 4, 2017. P. 402–409.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: грант № 15-03-01388 А.