

УДК 577.152.3

©Коллектив авторов

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА 1-БОРААДАМАНТАНА С ФОСФОЛИПИДНЫМИ МОНОСЛОЯМИ КАК МОДЕЛЯМИ МЕМБРАНЫ ВИРУСА ГРИППА

Н.А. Контаров, И.В. Погарская, Н.В. Балаев, Н.В. Юминова*

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова РАМН, 105064 Москва, Малый Казенный переулок, 5а;
эл. почта: kontarov@mail.ru

Проведено изучение поверхностно-активных свойств 1-бораадамантана на модели мономолекулярных фосфолипидных слоев. Получены изотермы сжатия для монослоя из фосфатидилхолина до и после добавления 10^{-7} - 10^{-6} М 1-бораадамантана. Из анализа полученных изотерм сжатия можно заключить, что при концентрации 1-бораадамантана 10^{-6} М происходит увеличение площади приходящейся на одну молекулу фосфолипида. Изменение площади одной молекулы фосфолипида приводит к уменьшению частоты латеральной диффузии фосфолипидных молекул, разности потенциалов монослоя и угла расположения молекул фосфолипида к поверхности монослоя. Указанные явления могут приводить к невозможности взаимодействия мембран вируса и клетки.

Ключевые слова: 1-бораадамантан, вирус гриппа, фосфолипидные монослои, изотермы сжатия.

ВВЕДЕНИЕ. В наших предыдущих исследованиях выявлено ингибирующее действие 1-бораадамантана в отношении вируса гриппа и ряда других вирусов [1]. 1-Бораадамантан относится к борным производным адамантана ($C_{10}H_{16}$). Является родственным соединением для известного противовирусного препарата ремантадина, взаимодействующего с вирусными белками.

Нами показано, что в отличие от других производных адамантана, 1-бораадамантан не взаимодействует с белками вирусами, но взаимодействует с вирусной мембраной и липосомами, по-видимому, обладая поверхностной активностью [2]. С применением липосом были определены нетоксические концентрации данного соединения. 1-Бораадамантан является одним из первых соединений, воздействующих на мембрану [3].

В данной работе нами была предпринята попытка изучить механизм взаимодействия 1-бораадамантана с мембраной вируса с помощью фосфолипидных монослоев из фосфатидилхолина.

МЕТОДИКА. В работе использовали производное 1-бораадамантана – соединение БГ-12 (ФГУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН). В данном соединении фрагмент адамантана соединён координационной связью с атомом бора, радикалы представлены органическими группами – R и R' (рис. 1).

* - адресат для переписки

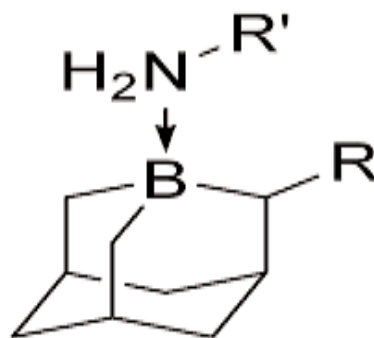


Рисунок 1.

Производное 1-бораадамантана - соединение БГ-12.
R, R' - радикалы представлены органическими группами.

Водные растворы 1-бораадамантана готовили на дистиллированной воде в нетоксических концентрациях 10^{-7} - 10^{-6} М. Для получения монослоев из фосфатидилхолина ("Sigma", США) с конечной концентрацией фосфатидилхолина 10 мг/мл была использована оригинальная установка, состоящая из тefлоновой ванны Ленгмюра с размером $200 \times 200 \times 1$ мм, весов Ленгмюра, неподвижного и снимающего барьера.

При движении снимающего барьера монослой оказывает определённое давление на тefлоновую пластинку весов, которая передаётся через торсионную нить на ИК-датчик (Россия).

Напряжение с ИК-датчика и электропривода (координатора барьера) вводится в компьютер. Установка обеспечивает точность измерения поверхностного давления $F = 0,05$ мН/м.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. По экспериментально определённым значениям поверхностного давления (F) и площади приходящейся на одну молекулу фосфолипида (A) построены изотермы сжатия (рис. 2).

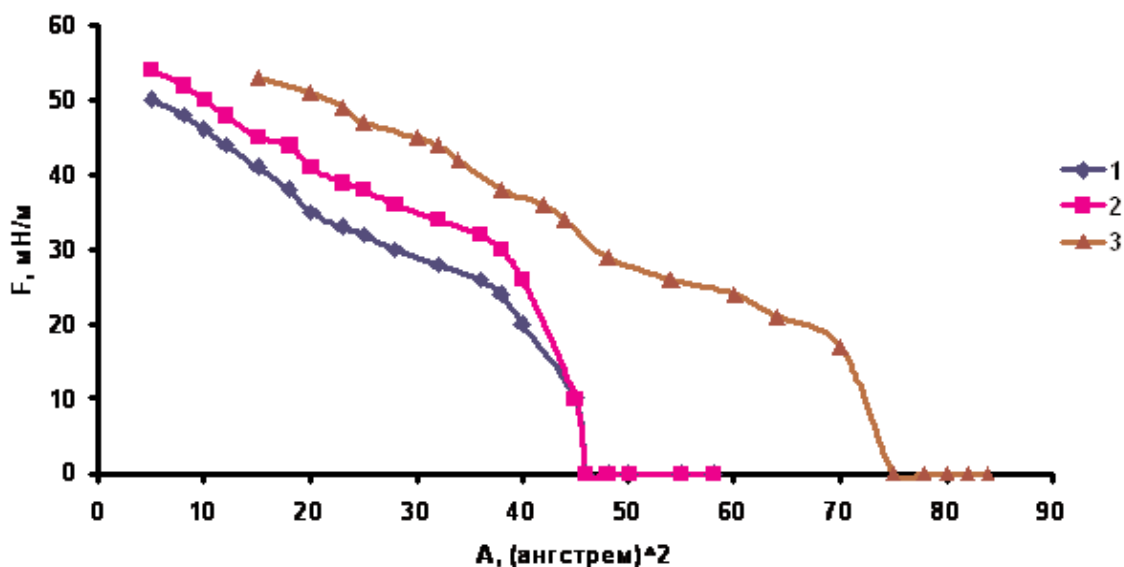


Рисунок 2.

Зависимость поверхностного давления мономолекулярной плёнки из фосфатидилхолина от площади на молекулу.

Кривые: 1 - контроль, монослой без БГ-12, кривая 2 - после добавления 10^{-7} М БГ-12, кривая 3 - после добавления 10^{-6} М БГ-12.

Добавление БГ-12 в концентрациях 10^{-6} - 10^{-7} М достоверно изменяло поверхностное давление монослоя фосфолипидной плёнки: кривые 1 и 2 получены при концентрации БГ-12 10^{-7} М, кривая 3 – при 10^{-6} М. Достоверное увеличение площади, приходящейся на одну молекулу фосфатидилхолина, происходило только при концентрации БГ-12 10^{-6} М. Увеличение площади, приходящейся на одну молекулу, может приводить к изменению частоты латеральной диффузии фосфолипидов в клеточной мембране. Исходя из зависимости (1) [4]:

$$\nu = 2\sqrt{3} \frac{D}{A} \quad (1),$$

где ν – частота латеральной диффузии, D – коэффициент диффузии, A – площадь, приходящаяся на одну молекулу фосфолипида, можно сделать вывод об уменьшении частоты латеральной диффузии при увеличении площади, приходящейся на одну молекулу фосфатидилхолина.

Как следует из [5] при увеличении величины A происходит уменьшение разности потенциалов в монослое, как на обкладках конденсатора, и угла, под которым расположены молекулы фосфатидилхолина к поверхности монослоя.

Уменьшение частоты латеральной диффузии и уменьшение угла расположения молекул фосфолипида к поверхности монослоя приводят к конформационным изменениям молекул фосфатидилхолина в монослое, итогом которых может являться невозможность слияния мембраны вирусной частицы и клетки, необходимого для дальнейшего размножения вируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, противовирусная активность производного 1-бораадамантана – БГ-12, может быть связана с конформационными изменениями мембраны оболочечных вирусов. Это обеспечивает универсальность данного препарата при использовании для лечения инфекций, вызванных оболочечными вирусами, так как фосфолипидный состав вирусной мембраны, в отличие от антигенных вирусных белков, является неизменным в процессе эволюции оболочечных вирусов [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Контаров Н.А. (2010) Механизмы ингибирующего действия борных производных адамантана и липосом в отношении вирусов гриппа. Дисс. канд. наук, НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва.
2. Контаров Н.А., Артюшенко С.В., Маркушин С.Г., Бубнов Ю.Н. (2008) Материалы международной конференции Органическая химия для медицины, Черноголовка, с. 78-79.
3. Контаров Н.А., Артюшенко С.В., Маркушин С.Г., Бубнов Ю.Н., Лотте В.Д., (2010) Биофизика, **55**(2), 269-270.
4. Рубин А.Б. (2004) Биофизика, Т. 2, 3-е изд., МГУ, М.
5. Щукин Е.Д., Перцов А.В., Амелина Е.А. (2004) Коллоидная химия, 3-е изд., МГУ, М.
6. Филдс Б., Найп Д. (1989) Вирусология Т. 2 (пер. с англ.), Мир, М.

Поступила: 03. 05. 2012.

STUDY OF SURFACE-ACTIVE PROPERTIES ANTIVIRIALS COMPOUND
1-BORAADAMANTANE FOR MODEL MONOMOLECULARS PHOSPHOLIPIDS LAYERS

N.A. Kontarov, I.V. Pogarskaya, N.V. Balaev, N.V. Yuminova

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences,
Maly Kazenniy Lane, 5a, Moscow, 105064 Russia; e-mail: kontarov@mail.ru

The surface-active properties of 1-boraadamantane have been studied using model phospholipid monolayers. Results suggest that the increase in 1-boraadamantane concentrations from 10^{-7} to 10^{-6} M is accompanied by the increase of the area per phospholipid molecule. This decreases to frequency of lateral diffusion of phospholipids molecules, the potential difference and the angle of the phospholipid monolayer arrangement. These phenomena may lead to impossibility of interaction between the virus and cell membranes.

Key words: 1-boraadamantane, influenza virus, phospholipid monolayers, compression isothermes.