

Заключение

Таким образом, было обнаружено 6 положений, в которых происходит сильное взаимодействие между молекулой препарата и вирусом, что приводит к разрушению структуры белка.

Между молекулой Тенофовира и Коронавирусом 2019-nCoV образовалось восемь водородных связей. А также между Ser 62, His 64, Asn 63 белка и молекулой Тенофовира возникают стерические взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sheikhi, M.* Interaction between new synthesized derivative of (E,E)-azomethines and BN(6,6-7) nanotube for medical applications: Geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations // Sheikhi M, Shahab S, Filippovich L, Khaleghian M, Dikusar E, Mashayekhi M // Journal of Molecular Structure. – 2017. – № 1146. – p. 881–888.
2. *Sheikhi, M.* Interaction between New Anti-cancer Drug Syndros and CNT (6, 6-6) Nanotube for Medical Applications: Geometry Optimization, Molecular Structure, Spectroscopic (NMR, UV/Vis, Excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO Investigation // Sheikhi M, Shahab S, Khaleghian M, Kumar R // Applied Surface Science. – 2018. – № 434. – p. 504–513.
3. *Sheikhi, M.* Adsorption Properties of the Molecule Resveratrol on CNT (8, 0-10) Nanotube: Geometry Optimization, Molecular Structure, Spectroscopic (NMR, UV/Vis, Excited State), FMO, MEP and HOMO-LUMO Investigations // Sheikhi M, Shahab S, Khaleghian M, Hajikolae FH, Balakhanava I, Alnajjar R // Journal of Molecular Structure. – 2018. – № 1160. – p. 479–488.
4. *Sheikhi, M.* Adsorption Properties of the New Anti-cancer Drug Alectinib on CNT(6,6-6) Nanotube: Geometry Optimization, Molecular Structure, Spectroscopic (NMR, UV/Vis, Excited State), FMO, MEP and HOMO-LUMO Investigations // Sheikhi M, Shahab S, Alnajjar R, Ahmadianarog M. – Journal of Cluster Science. – 2019. – № 30. – P. 83–96.
5. *Sheikhi, M.* Investigation of the Adsorption Rubraca Anticancer Drug on the CNT(4,4-8) Nanotube as a Factor of Drug Delivery: A Theoretical Study Based on DFT Method // Sheikhi M, Shahab S, Khaleghian M, Ahmadianarog M, Kumar R // Current Molecular Medicine. – 2019. – № 19. – p. 473–486.

ТРИАЗАВИРИН – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕАЗЫ М КОРОНАВИРУСА 2019-nCoV

TRIAZAVIRIN AS A POTENTIAL PROTEASE M INHIBITOR OF CORONAVIRUS 2019-nCoV

С. Н. Шахаб, Е. Н. Васюкевич
S. Shahab, E. Vasyukevich

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
elenavasyukevich@tut.by
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Триазавирин – это синтезированный противовирусный препарат. Он исследуется на предмет потенциального применения против коронавируса 2019-nCoV. В данном исследовании молекулярная структура данной молекулы была исследована с использованием теории функционала плотности (DFT/B3LYP/MidiX) в газовой фазе. Также рассчитаны и представлены молекулярные HOMO-LUMO орбитали, энергии возбуждения и осцилляторные силы исследуемого соединения. Взаимодействие соединения Триазавирин с Коронавирусом проводилось методом молекулярного докинга.

Triazavirin is a synthesized antiviral drug. It is being investigated for potential use against the 2019-nCoV coronavirus. In this study, the molecular structure of this molecule was investigated using the density functional theory (DFT/B3LYP/MidiX) in the gas phase. Molecular HOMO-LUMO orbitals, excitation energies, and oscillatory forces of the compound under study are also calculated and presented. The interaction of the Triazavirin compound with the Coronavirus was carried out by molecular docking.

Ключевые слова: Триазавирин, ДФТ, Коронавирус 2019-nCoV, Докинг.

Keywords: Triazavirin, DFT, Coronavirus 2019-nCoV, Docking.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-371-374>

Введение

Триазавирин – противовирусный препарат, синтезированный в России совместными усилиями Уральского федерального университета, Российской академии наук, Уральского центра биофармацевтических технологий

и Фармкомпании «Медсинтез». Триазавирин обладает широким спектром противовирусного действия и эффективно ингибитирует не только многие эпидемические штаммы вирусов гриппа типа А, такие как H1N1 (свиной грипп), H3N2, H5N1 (птичий грипп), H5N2, H7N3, H9N2, включая пандемический штамм H1N1pdm2009, но и вирусы гриппа типа В [1]. Было также обнаружено, что Триазавирин обладает противовирусной активностью в отношении ряда других вирусов, включая вирус клещевого энцефалита [2], а также исследуется на предмет потенциального применения против коронавируса 2019-nCoV. Показатель эффективности Триазавирина в экспериментах на животных для вирусов гриппа типов А и В составляет 65–85%. Клинические испытания подтвердили высокий терапевтический эффект Триазавирина [3]. Изучение кристаллической структуры препарата дает представление о совокупности пространственных и электронных особенностей, которые могут быть использованы при поиске ответственных биологических мишней и молекулярном моделировании новых полезных соединений.

Материалы и методы исследования

Квантово-химические расчеты были выполнены для наиболее стабильной конформации и оптимизированы с использованием метода функциональной теории плотности (DFT / B3LYP) с базисом MidiX, установленным программным пакетом Gaussian 09W. Оптимизированные молекулярные структуры, поверхности HOMO и LUMO были визуализированы с помощью программы GaussView 05. Электронная структура указанного в заголовке соединения была изучена с использованием анализа орбиталей естественных связей (NBO) на уровне теории B3LYP/MidiX. Взаимодействие между структурами Coronavirus 2019-nCoV и Триазавирином было исследовано программами HyperChem Professional 08 и Molegro Molecular Viewer.

Результаты исследования и их обсуждение

Молекулярная структура Триазавирина в основном состоянии была оптимизирована на уровне теории B3LYP/MidiX.

Разница в энергии между орбиталями HOMO и LUMO определяется как запрещенная зона, определяющая твердость или мягкость молекулярных систем. Мы рассчитали энергию HOMO и орбиталей LUMO, а также электронные свойства молекулы Триазавирина, используя метод B3LYP/MidiX. Орбитали HOMO и LUMO указывают на пологие молекулярные орбитали (FMOs), которые играют важную роль в химической стабильности, оптических свойствах, УФ-спектре и кинетической реактивности молекулярных структур [4]. Энергетические различия между орбиталями HOMO и LUMO определяются как энергетическая щель, определяющая твердость или мягкость молекулярных систем. Мы рассчитали энергию орбиталей HOMO и LUMO, а также электронные свойства молекулы Триазавирина с использованием уровня теории B3LYP/MidiX. Изображение орбиталей HOMO и LUMO показано на рис. 1.

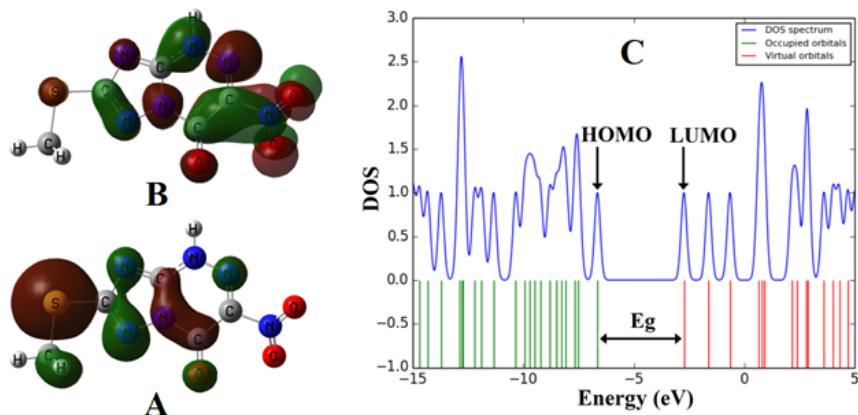


Рис. 1 – Форма орбиталей HOMO (A) и LUMO (Б) и график DOS (В) молекулы Триазавирина, рассчитанный по уровню теории B3LYP/MidiX

Карта МЕР оптимизированной молекулы Триазавирина была рассчитана на уровне теории B3LYP/MidiX. Электростатический потенциал молекулы связан с электроотрицательностью и частичными зарядами различных атомов. Электрофильный и нуклеофильные реактивные участки молекулярной структуры также идентифицируются с помощью карты МЕР.

Молекулярный докинг является важным инструментом для разработки лекарственных препаратов и молекулярной структурной биологии [5]. Целью молекулярного докинга является прогнозирование предпочтительного места связывания, аффинности и активности молекул лекарственных средств и их белковых мишней. В настоящей работе исследования молекулярного докинга молекулы Тенофовира проводились против коронавируса 2019-nCoV с использованием программ HyperChem Professional 08, Molegro Molecular Viewer и SAMSON. Молекулярную основу взаимодействий между молекулой Коронавируса 2019-nCoV и Триазавирином можно понять с помощью молекулярного докинга, наблюдаемого на рисунке 2.

Было обнаружено, что происходит сильное взаимодействие между молекулой препарата Тенофовир и коронавирусом 2019-nCoV. Энергия связи для коронавируса 2019-nCoV и Триазавирина составляет -36,90 ккал/моль, что показывает хорошее средство связывания между Триазавирином и 2019-nCoV. Как видно из рисунков 3 и 4,

наблюдаются образование двух водородных связей между восстановленным Asn 142, связанным с атомом N Триазавирина. Кроме того, его His 172, Glu 166, Gly 138 и Phe 140 контактируют с отрицательно и положительно заряженными в среде связывания Триазавирина. Было установлено, что лиганд Триазавирина проявляет лучшее сродство к белку. Также были получены и перечислены в таблице 1 энергии связи, образовавшиеся в результате молекулярного докинга (ккал/моль), межмолекулярная энергия (ккал/моль) и константы ингибирования (мкм).

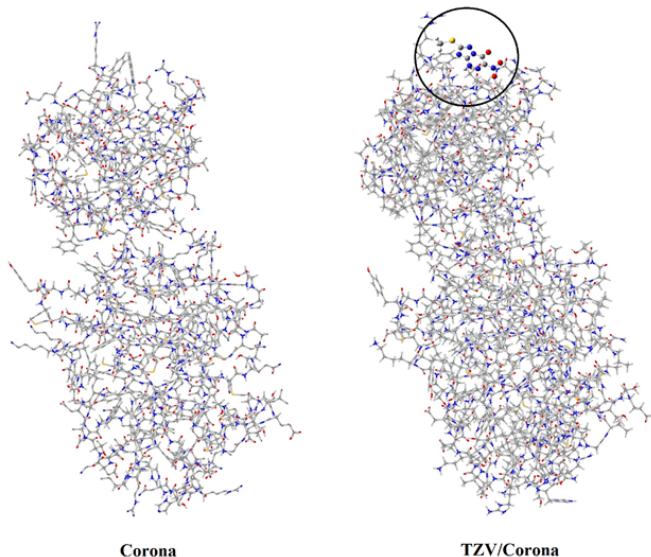


Рис. 2 – Взаимодействие Триазавирина с Коронавирусом 2019-nCoV

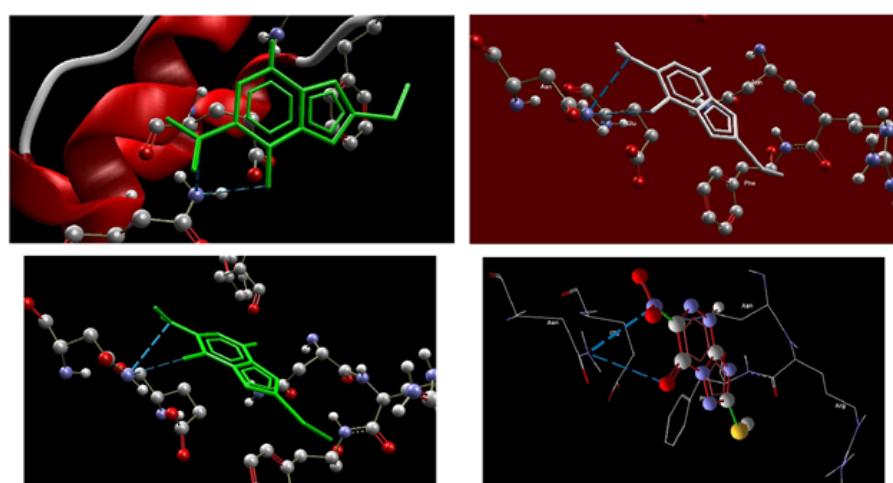


Рис. 3 – Водородные связи между Триазавирином и Коронавирусом 2019-nCoV

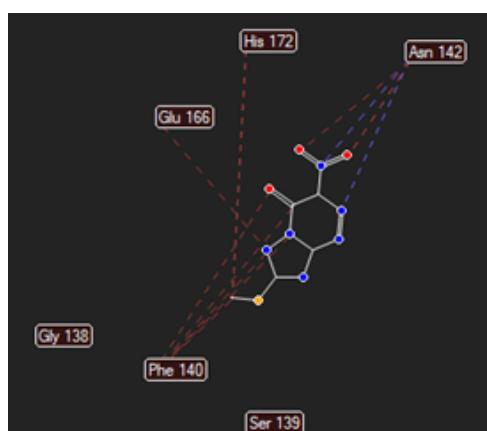


Рис. 4 – Водородные связи и стерические взаимодействия между Триазавирином и Коронавирусом 2019-nCoV

Таблица 1 – Данные об энергии молекулярного докинга для упомянутого лиганда и водородной связи

| Protein | Bonded residues | № of hydrogen bond | Bond distance (Å) | Estimated Inhibition Constant (μm) | Binding energy (kcal/mol) | Intermolecular energy (kcal/mol) | Reference RMSD (Å) |
|-----------|-----------------|--------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 2019-nCoV | Asn 142 | 1 | 1.5 | 6.53 | -9.94 | -8.57 | 83.15 |
| 2019-nCoV | Asn 142 | 1 | 1.6 | 4.39 | -8.50 | -8.66 | 87.35 |

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования было обнаружено, что между Триазавирином и Коронавирусом 2019-nCoV происходит сильное взаимодействие, что приводит к разрушению структуры белка.

Образовалось две сильные водородные связи между Asn 142 протеазы коронавируса и Триазавирином. А также между His 172, Glu 166, Gly 138 и Phe 140 белка и молекулой Триазавирина возникают восемь стерических взаимодействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rusinov, V. L. Nucleophilic substitution of nitro group in nitrotriazolotriazines as a model of potential interaction with cysteine-containing proteins // Rusinov VL, Sapozhnikova IM, Ulomskii EN, Medvedeva NR, Egorov VV, Kiselev OI, Deeva EG, Vasin AV, Chupakhin ON. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – № 51. – p. 275–280.
2. Chupakhin, O. N. 2-Methylthio-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine-7(4H)-one sodium salt dehydrate possessing antiviral activity // Chupakhin ON, Rusinov V L, Ulomskij EN, Charushin VN, Petrov AV, Kiselev ON. // 2007. – Patent RU2294936 C1.
3. Loginova, S. I. Therapeutic efficacy of triazavirin, a novel Russian chemotherapeutic, against influenza virus A (H5N1) // Loginova S I, Borisevich SN, Maksimov VA, Bondarev V P, Kotovskaya SK, Rusinov V L, Charushkin VN, Chupakhin ON. // Antibiot Khimioter. – 2011. – № 56. – p. 10–12.
4. Loginova, S. I. Triazaverin prophylactic efficacy against influenza virus A (H5N1) // Loginova SI, Borisevich SN, Maksimov VA, Bondarev VP, Kotovskaya SK, Rusinov VL, Charushkin VN, Chupakhin ON. // Antibiot Khimioter. – 2010. – № 55. – p. 25–28.
5. Loginova, S.I. Investigation of Triazavirin antiviral activity against tick-borne encephalitis pathogen in cell culture // Loginova SI, Borisevich SN, Maksimov AV, Bondarev VP, Kotovskaya SK, Rusinov VL, Charushkin VN, Chupakhin ON // Antibiot Khimioter. – 2014. – № 59. – p. 3–5.

ИССЛЕДОВАНИЕ УДЕЛЬНЫХ АКТИВНОСТЕЙ СТРОНЦИЯ-90 И ЦЕЗИЯ-137 В ОТДЕЛЬНЫХ ПРОДУКТАХ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ

STUDY OF SPECIFIC ACTIVITIES OF STRONTIUM-90 AND CESIUM-137 IN SEPARATE BABY FOOD PRODUCTS

А. В. Якименко, А. Н. Батян, В. А. Кравченко

A. V. Yakimenko, A. N. Batian V. A. Kravchenko

Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ,

г. Минск, Республика Беларусь

kravchenko.v.anat@gmail.com

Belarusian State University, ISEU BSU, Minsk, Republic of Belarus

Проанализированы некоторые виды детского питания, удельные активности которых по цезию-137 варьировались от 1,2 Бк/кг до 7,0 Бк/кг, а по стронцию-90 от 1 Бк/кг до 1,85 Бк/кг. Радиологические показатели проанализированных продуктов детского питания находятся в допустимых пределах республиканского нормативного акта ГН 10-117-99, а также норматива ЕАЭС ТР ТС 021/2011.

Some types of baby food were analyzed, the specific activity of which for caesium-137 varied from 1.2 Bq/kg to 7.0 Bq/kg, and for strontium-90 from 1 Bq/kg to 1.85 Bq/kg. The radiological indicators of the analyzed baby food products are within the permissible limits of the republican normative act GN 10-117-99, as well as the EAEU standard of TR CU 021/2011.

Ключевые слова: радиологическая безопасность, цезий-137, стронций-90, детское питание.

Keywords: radiological safety, cesium-137, strontium-90, baby food.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-1-374-377>