

# КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГУАНОЗИН – ГУАНОЗИН ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ГИДРОГЕЛЕ

## QUANTUM-CHEMICAL SIMULATION OF THE GUANOSINE – GUANOSINE INTERACTION IN HYDROGEL

**М. А. Ханчевский<sup>1,2</sup>, Р. В. Казаков<sup>1,2</sup>, С. Н. Шахаб<sup>1,2</sup>, Е. И. Квасюк<sup>1,2</sup>  
М. А. Khancheuski<sup>1,2</sup>, R. V. Kazakov<sup>1,2</sup>, S. N. Shahab<sup>1,2</sup>, E. I. Kvasyuk<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь  
kbb@iseu.by, maks.khanchevskiy@bk.ru

<sup>1</sup>Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Квантово-химическое моделирование взаимодействия между молекулами гуанозина в водном растворе показало возможность существования димера, стабилизированного водородными связями с участием аминогруппы и карбонильного атома кислорода гетерооснования одной молекулы и атома кислорода 3'-ОН группы и атома водорода 2'-ОН группы другой молекулы, соответственно. Показано, что устойчивость геля на основе гуанозина растёт с повышением его концентрации и слабо зависит от концентрации добавляемого в раствор хлорида калия.

Quantum-chemical simulation of interaction between guanosines molecules in water solution shows possibility of existing hydrogen bonds between NH<sub>2</sub> and C=O groups of one molecule and atom O of 3'-OH and atom H of 2'-OH groups of other molecule, respectively. It was found that stability of hydrogel increased with the increasing of guanosine concentration in the solution but little depends on the KCl concentration.

*Ключевые слова:* гуанозин, гидрогели, супрамолекулярные структуры, молекулярное моделирование.

*Keywords:* guanosine, hydrogels, supramolecular structures, molecular modeling.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-1-286-289>

Гидрогели представляют собой сшитые сети гидрофильных полимерных цепей, способных впитывать большое количество воды. Супрамолекулярные гидрогели, образованные низкомолекулярными гелеобразователями, вызывают огромный интерес из-за их глубокого влияния на тканевую инженерию.

Низкомолекулярные компоненты геля посредством нековалентных взаимодействий, таких как π-π-взаимодействия, водородные связи и ионные взаимодействия, собираются в гелеобразные «сети», такие как волокна, ленты, трубки, спирали и т. д. Свойства гидрогелей можно регулировать, изменяя внешние факторы, такие как pH, температура, ионная сила или изменение концентрации их компонентов.

Некоторые природные вещества, такие как аминокислоты, пептиды, жирные кислоты, сахара, и азотистые основания, нуклеозиды и нуклеотиды были использованы в качестве идеальных строительных блоков для создания супрамолекулярных гелей. Особый интерес для создания таких гелей представляют пуриновые производные. Гуанозин – природный нуклеозид, является важным низкомолекулярным строительным блоком для супрамолекулярных гидрогелей из-за его уникальных свойств самосборки. Этот нуклеозид, содержащий гуаниновое азотистое основание (рис. 1), способен образовывать множество разнообразных водородных связей [1, 2].

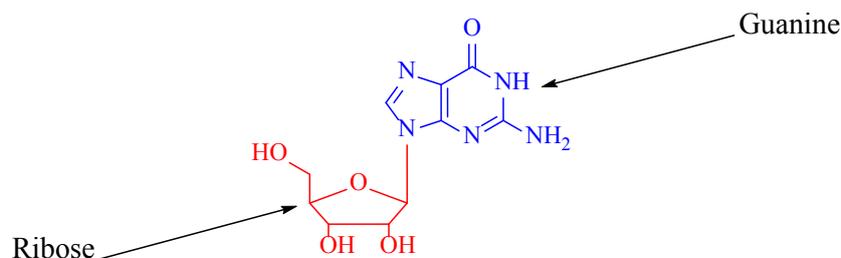


Рисунок 1 – Структура молекулы гуанозина

Известно, что нуклеозиды и нуклеотиды гуанозина самоассоциируются в воде с образованием супрамолекулярных сложных структур. В разбавленных водных растворах производных гуанозина возникают циклические

плоские звенья, определяемые как G-квартеты, образованные 4 молекулами гуанозина, связанными водородными связями. В присутствии подходящего противоиона ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  или  $\text{NH}_4^+$ ) G-квартеты связываются посредством  $\pi$ - $\pi$ -стэкинга и координируются вокруг центрально расположенных катионов металлов. В зависимости от концентрации и температуры образуются октамеры (два G-квартета, наложенные один на другой) или более длинные столбцы, называемые G-квадруплексами. В действительности, сложенные G-квартеты повернуты примерно на 30 градусов один по отношению к другому, что приводит к образованию спирали из четырёх цепей [2]. В зависимости от характера заместителей, присутствующих в гетероциклическом основании или углеводном фрагменте производные гуанозина могут образовывать в растворах различные структурные образования, стабилизированные, в основном, с помощью водородных связей. Так, наличие атома серы в положении 8С молекулы 8-меркаптогуанозина приводит к образованию ассоциатов, стабилизированных за счёт образования дисульфидных S-S связей между двумя молекулами. Присутствие атома фтора в молекуле 2'-дезоксидеозигуанозина приводит к образованию в растворе ассоциатов, стабилизированных за счёт водородных связей между амино- и карбонильными группами соседних молекул. При этом две соседних молекулы в составе геля могут быть связаны, также за счёт двух водородных связей между амино- и карбонильной группами между двумя молекулами. Образование ассоциатов на основе ациклических противовирусных препаратов пенцикловир, ганцикловир и энтекавир происходит путём возникновения четырёх водородных связей между каждым гетероциклическим основанием двух соседних молекул [3]. Образующиеся плоские структуры, состоящие из четырёх аналогов пуриновых нуклеозидов, собираются в квадрат, в центре которого включены различные катионы.

Супрамолекулярные гели используются в качестве каркасов в тканевой инженерии. Присущие супрамолекулярным гелям свойства, а именно легкость их механической и химической адаптации, имплантация (инъекционная способность) и сходство свойств с естественными тканями, делают их перспективными кандидатами для использования в медицине.

Целью настоящего исследования являлось проведение квантово-химического моделирования гуанозин-гуанозин взаимодействия в гидрогеле и анализ его стабильности в зависимости от концентраций гуанозина и хлорида калия, добавляемого в систему.

Для расчетов использован персональный компьютер с процессором intel core i7 (4.80 GHz CPU) с установленной операционной системой Ubuntu 18.04. При вычислениях стартовых геометрий молекул выбран метод молекулярной механики (ММ+) программного пакета HyperChem 08. Выбор метода ММ+ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи. Стартовая геометрия гуанозина и комплекса гуанозин-гуанозин дополнительно оптимизировали в воде полуэмпирическим методом PM6 программного пакета Gaussian 09W. Для визуализации результатов использована программа GaussView 06 [4]. Равновесная геометрия распределения электронной плотности молекулы гуанозина, оптимизированная неэмпирическим методом B3LYP/6-31G\*, приведена на рис. 2. На рис.3 представлена структура оптимизированного комплекса гуанозин-гуанозин, а молекулярные орбитали комплекса изображены на рис. 4.

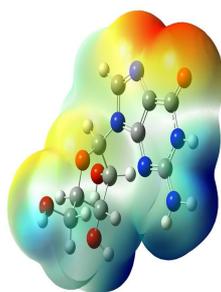


Рисунок 2 – Распределение электронной плотности молекулы гуанозина

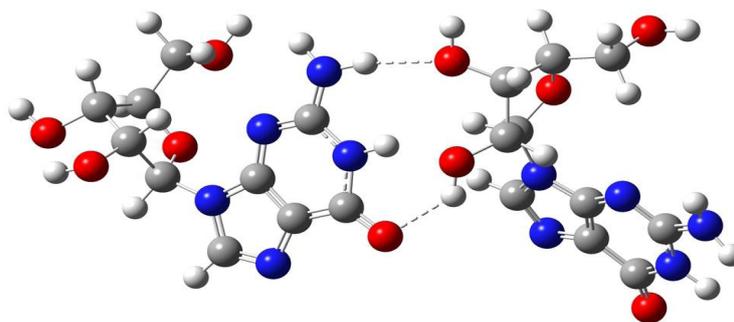


Рисунок 3 – Оптимизированный комплекс «гуанозин-гуанозин»

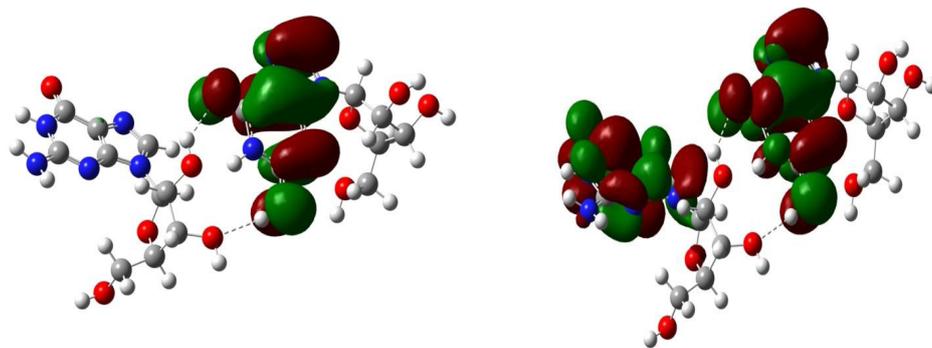


Рисунок 4 – Молекулярные орбитали комплекса «гуанозин-гуанозин»

В процессе оптимизации комплекса гуанозин-гуанозин было установлено, что между двумя молекулами образуются две водородные связи. Одна водородная связь образуется между атомом водорода аминогруппы при втором атоме углерода гетерооснования и атомом кислорода 3'-гидроксильной группы рибозного фрагмента другой молекулы. Длина этой водородной связи составила 2.2 Å. Вторая водородная связь образуется между атомом кислорода гуанинового гетерооснования и атомом водорода 2'-гидроксильной группы рибозы второй молекулы гуанозина, длина которой составила 2.1 Å.

Исходя из полученных расчетов: длины и количества водородных связей можно предположить, что при низких концентрациях гуанозина образующийся гидрогель будет неустойчив, в виду малого числа водородных связей.

Таблица – Фотографии гелей, образующиеся в течении 48 часов в растворах с разной концентрацией гуанозина в присутствии 1% и 0.1% раствора KCl

№	Концентрация образца (ммоль/мл)	Концентрация добавляемого раствора KCl (%)	
	Гуанозин	KCl (1%)	KCl (0.1%)
1	35.3		
2	53		
3	71		
4	88.3		

Гуанозин взвешивали во флаконы и растворяли в 2 мл дистиллированной воды с последующим добавлением 100 мкл 1% или 0.1% раствора KCl. Образование гелей регистрировали через 48 часов. Устойчивость гелей, образованных в растворах гуанозина с различной концентрацией в присутствии KCl в концентрации 0.1% и 1% контролировали визуально путём появления или отсутствия сползания образовавшегося во флаконе геля белого цвета по стенкам флакона при переворачивании флакона пробкой вниз. На фотографиях перевёрнутых флаконов с гелем, образовавшимся в них при использовании различной концентрации гуанозина и количества добавленного в систему раствора KCl, видно, что устойчивый гель образуется уже при концентрации гуанозина 71 ммоль/л (таблица). При этом видно, что при такой концентрации гуанозина количество добавляемого в раствор KCl не влияет на его устойчивость.

В результате квантово-химического моделирования установлено, что между молекулами гуанозина в комплексе «гуанозин-гуанозин» в процессе гелеобразования возникают две водородные связи длиной 2.2 Å и 2.1 Å. Визуальный анализ устойчивости образующихся гелей в растворах гуанозина при различной концентрации гуанозина и добавляемого в систему раствора KCl свидетельствует о преимущественном влиянии на устойчивость геля концентрации гуанозина. Десятикратная разница в количестве хлорида калия, добавляемого в систему, практически не влияет на устойчивость геля. Механически устойчивый гель образуется уже при концентрации гуанозина 71 ммоль/л, и его устойчивость растёт с увеличением концентрации нуклеозида. Таким образом, использование различной концентрации растворяемого гуанозина позволяет регулировать степень устойчивости и плотности образующегося геля.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Bhattacharyya, T.* Guanosine-Derived Supramolecular Hydrogels: Recent Developments and Future Opportunities / T. Bhattacharyya [et al.] // ACS Omega. – 2018. – Vol.3. – P. 2230–2241.
2. *Carducci, F.* On the structural stability of guanosine-based supramolecular hydrogels / F. Carducci [et al.] // Soft Matter. – 2018. – P. 1–12.
3. *Hu, J.* G-quadruplex-based antiviral hydrogels by direct gelation of clinical drugs / J. Hu [et al.] // Mater. Chem. Front. – 2019. – Vol. 3. – P. 1322–1327.
4. *Shahab, S.* Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes / S. Shahab [et al.] // J. of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1148. – P. 134–149.

## ПОЛУЧЕНИЕ И ИММУНОХИМИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ АПОФЕРРИТИНА OBTAINING AND IMMUNOCHEMICAL TESTING OF APOFERRITIN

**Н. С. Чумак<sup>1</sup>, Я. И. Мельникова<sup>1</sup>**  
**N. Chumak<sup>2</sup>, Y. Melnikova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

*kaf\_immunal@iseu.by, nataliachumak75@gmail.com*

<sup>1</sup>Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Экспериментально изучен процесс прямого связывания моноклональных антител с апоферритином, иммобилизованным на полистироле, а также метод конкурентного взаимодействия моноклональных антител с апоферритином, находящимся в растворе. Установлено, что иммобилизация апоферритина на полистирольной поверхности приводит к изменению эпитопной структуры данного белка и к устранению реактивных эпитопов связывания моноклональных антител. Растворимая форма апоферритина эффективно связывается с моноклональными антителами в конкурентном анализе, что подтверждает конформационный характер кластеров детерминант на поверхности апоферритина.

The process of direct binding of monoclonal antibodies to apoferritin immobilized on polystyrene, as well as the method of competitive interaction of monoclonal antibodies with apoferritin in solution, have been experimentally studied. It was found that the immobilization of apoferritin on a polystyrene surface leads to a change in the epitope structure of this protein and to the elimination of reactive epitopes of binding of monoclonal antibodies. The soluble form of apoferritin effectively binds to monoclonal antibodies in a competitive assay, which confirms the conformational nature of the clusters of determinants on the surface of apoferritin.