

REFERENCES

1. Schon KR, Ratnaike T, van den Amele J, Horvath R, Chinnery PF. Mitochondrial diseases: a diagnostic revolution // Trends in Genetics. 2020. 36(9). 702-717.
2. Pello R, Martín MA, Carelli V, Nijtmans LG, Achilli A, Pala M, Torroni A, Gomez-Durán A, Ruiz-Pesini E, Martinuzzi A. Mitochondrial DNA background modulates the assembly kinetics of OXPHOS complexes in a cellular model of mitochondrial disease // Human molecular genetics. 2008. 17(24). 4001-4011.
3. Liu G, Shen X, Sun Y, Lv Q, Li Y, Du A. Heteroplasmy and phenotype spectrum of the mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene m.3243A>G mutation in seven Han Chinese families // Journal of the Neurological Sciences. 2020. 408. 116562.
4. Nesbitt V, Pitceathly RD, Turnbull DM, Taylor RW, Sweeney MG, Mudanohwo EE, Rahman S, Hanna MG, McFarland R. The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associated with the m.3243A>G mutation—implications for diagnosis and management // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2013. 84(8). 936-938.
5. Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Kärppä M, Majamaa-Voltti KA, Rusanen H, Sorri M, Peuhkurinen KJ. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population // The American Journal of Human Genetics. 1998. 63(2). 447-454.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2,4-ДИ-ТЕРТ-БУТИЛ-6-МОРФОЛИНОФЕНОЛА ПРОТИВ ВИЧ ПЕРВОГО ТИПА QUANTUM CHEMICAL MODELING AND EVALUATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2,4-DI-TERT-BUTYL-6-MORPHOLINOPHENOL AGAINST TYPE 1 HIV

A. A. Рудак, С. Шахаб

A. A. Rudak, S. Shahab

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
Минск, Республика Беларусь
e-mail: freya56672@gmail.com*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

В работе представлено новое производное морфолина: 2,4-ди-терт-бутил-6-морфолинофенол, которое может служить потенциальной лекарственной субстанцией против ВИЧ 1 типа. Проведена оценка его биологической активности с помощью программного пакета Gaussian09W методом B3LYP/Midix. При проведении молекулярного докинга выявлено образование термодинамически устойчивого комплекса между белком, отвечающим за заболевание ВИЧ-1 с 2,4-ди-терт-бутил-6-морфолинофенолом.

This research paper presents a new morpholine derivative that can serve as a potential drug against type 1 HIV. The biological activity of the selected compound was evaluated and the density functional theory was calculated using the Gaussian09W B3LYP/Midix quantum kit. Molecular docking revealed the binding between the protein responsible for HIV-1 disease and the studied morpholine derivative and demonstrated excellent binding affinity.

Ключевые слова: ВИЧ-1 типа, докинг, производное морфолина

Keywords: HIV-1 type, docking, morpholine derivative

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-386-389>

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – одноцепочечный РНК-вирус, имеющий 2 подтипа: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Подтип ВИЧ-1 связан с патогенезом и прогрессированием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

За последние десятилетия произошел значительный прогресс в лечении ВИЧ. Демографическая ситуация среди людей, живущих с ВИЧ, изменилась в сторону старения населения, особенно в разных странах. Этот тренд может быть объяснен разработкой новых классов антиретровирусных препаратов (АРВ). Такие препараты характеризуются высокой эффективностью, лучшей переносимостью и в большинстве случаев имеют меньшее количество взаимодействий с другими лекарствами [1].

Большинство лекарственных препаратов содержат гетероциклы, так как они обладают донорами и акцепторами водородных связей и могут взаимодействовать с ферментами-мишенями и рецепторами через водород-

ные связи. Гетероциклы могут изменять липофильность лекарственных средств или улучшать их растворимость в воде, обеспечивая желаемые фармакокинетические и фармацевтические свойства. Гетероциклы играют важную роль в лечении ВИЧ-1 как основные компоненты антиретровирусной терапии (АРТ). Одним из классов гетероциклов, используемых в лечении ВИЧ-1, являются ингибиторы переноса цепей интегразы (INSTIs). Эти препараты, такие как ралтегравир, долутегравир и элвитегравир, представляют собой гетероциклические соединения, которые ингибируют интегразу ВИЧ-1, что препятствует внедрению вирусной ДНК в геном клетки-хозяина.

Использование виртуальных и вычислительных подходов представляют более экономичные методы для предсказания фармакокинетических свойств различных природных и искусственно синтезированных соединений до проведения экспериментальных процедур [5]. В данном исследовании мы использовали методы *in silico* для оценки нового синтезированного вещества на основе морфолина в отношении ВИЧ 1 типа. Сам по себе морфолин – это гетероциклическое соединение, которое характеризуется: хорошей растворимостью в воде и во многих органических растворителях; является слабым основанием и может образовывать соли с кислотами; обладает способностью образовывать комплексы с различными металлами; морфолин и его производные обладают разнообразной биологической активностью, включая противогрибковые, противовирусные и противоопухолевые свойства.

Материалы и методы

ADME. Нами использован интернет-ресурс SwissADME, обеспечивающий оценку эффективности соединений при пероральном введении в организм.

Ресурс устанавливает взаимосвязь между фармакокинетическими и физико-химическими параметрами органических и неорганических структур. Эти особенности необходимо учесть при создании лекарственного препарата, когда он поэтапно оптимизируется для повышения его активности и селективности, а также для обеспечения поддержания физико-химических свойств. Среди преимуществ ресурса можно выделить следующее: методы ввода, возможности параллельных вычислений нескольких молекул, способность отображать, сохранять и делиться результатами по отдельной молекуле или через интерактивные графики и проверку веществ на выполнение правила Липински.

Согласно правилу Липински перорально активный препарат может нарушать не более одного из следующих условий:

- количество доноров связей (общее число связей N-H, O-H) не должно превышать 5;
- количество акцепторов водородных связей (общее количество атомов N и O) не должно превышать 10;
- молекулярная масса соединения должна быть менее 500 условных единиц;
- коэффициент распределения октанол-вода (LogP) должен составлять не больше 5

Радар биодоступности. Радар биодоступности отображает шесть физико-химических свойств, такие как: липофильность, размерность, полярность, растворимость, эластичность и насыщенность. Физико-химический диапазон по каждой оси определялся с помощью спецификаторов и изображен розовой областью, в которую должна полностью попадать молекула, чтобы считаться сродни лекарственному средству.

Физико-Химические свойства. Данный раздел дает информацию о физико-химических характеристиках молекул, такие как молекулярная масса (MW), молекулярная рефракционная способность (MR), количество определенных типов атомов и площадь полярной поверхности (PSA). PSA рассчитывается с использованием фрагментарного метода, называемого топологической площадью полярной поверхности (TPSA), с учетом того, что сера и фосфор являются полярными атомами [2]. Такой дескриптор оказался полезным во многих моделях и правилах для быстрой оценки некоторых свойств ADME, особенно что касается преодоления биологических барьеров, таких как поглощение и доступ к клеткам мозга [3].

Теория функционала плотности (DFT). Нами использован персональный компьютер Lenovo ideapad 110 с операционной системой Windows 10. Первоначальная оценочная оптимизация геометрии выполнена с помощью программного пакета Chem Office 2016.

Полная оптимизация структуры проведена с помощью программы квантово-химического моделирования Gaussian 09W. Gaussian 09W дает возможность прогнозировать полные энергии, частоты колебаний и молекулярные свойства соединений и реакций в различных химических средах. Молекулярные свойства рассчитаны с помощью метода B3LYP/Midix. Визуализация результатов проводена с помощью графического редактора GaussView 06.

Молекулярный докинг. Исследование молекулярного докинга проведено с использованием инструмента AutoDock Vina [4]. Vina является надежным инструментом для исследования стыковки белок-лиганд, используя алгоритм Бройдена-Голдфарба Шанно. Кристаллическая структура целевого белка (PDB ID:1HVC) (рис.1) взята из банка данных белков (<http://www.rcsb.org/pdb>) в формате PDB. Визуализация выполнена с помощью программы Chimera 1.15 и Molegro Molecular Viewer 2.5. Механические включения в структуре белка – молекулы воды и ионы металлов, не принадлежащие белку, удалены из структуры. Очищенная структура сохранена на жестком диске для анализа стыковки.

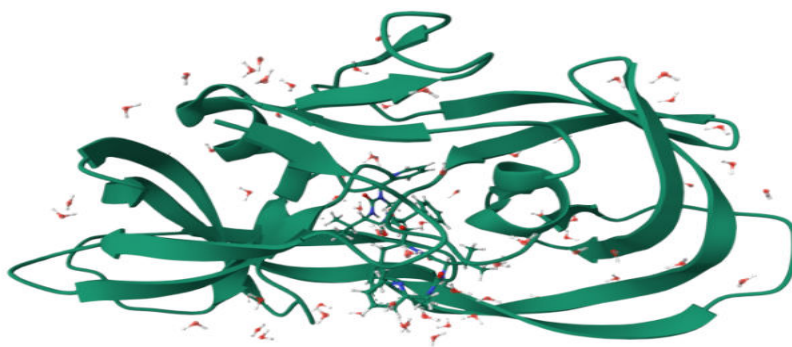


Рисунок 1 – Кристаллическая структура целевого белка ID:1HVC

Оценка связывания исследуемого нами вещества с целевым белком сделана с помощью программы Discovery Studio 2016.

Результаты и обсуждения

Фармакологические свойства. Сходство с лекарственным средством, оцениваемое по правилу Липински, показало следующие параметры. Значение LogP составляет 3,82, что означает высокую проницаемость через клеточные мембраны. Значение TPSA ниже $130 \text{ \AA}^2$ и составляет $32,7 \text{ \AA}^2$, молекулярная масса $291,435 \text{ г/моль}$, что соответствует правилу Липински. Количество доноров и акцепторов водородных связей меньше 5 и 10 соответственно (таблица 1).

Таблица 1

Показатели фармакологических свойств

Соединение	Показатели	Значения
	Липофильность (LogP)	3,82
	Количество акцепторов водородных связей (nHBA)	3
	Количество доноров водородных связей (nHBD)	1
	Молекулярная масса (г/моль)	291,435
	Площадь молекулярной полярной поверхности (TPSA, $\text{\AA}^2$)	32,7

Анализ молекулярного докинга. Лиганд пристыкован к активному участку молекулы рецепторного белка (Рис. 2).

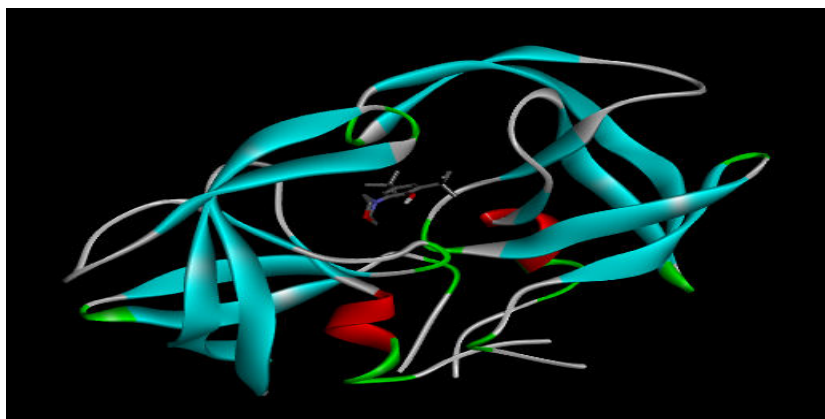


Рисунок 2 – Образование комплекса между 2,4-ди-tert-бутил-6-морфолинофенолом и белком ID:1HVC

Визуализация стыковки молекулы ID:1HVC с 2,4-ди-tert-бутил-6-морфолинофенолом показана на рисунке 3.

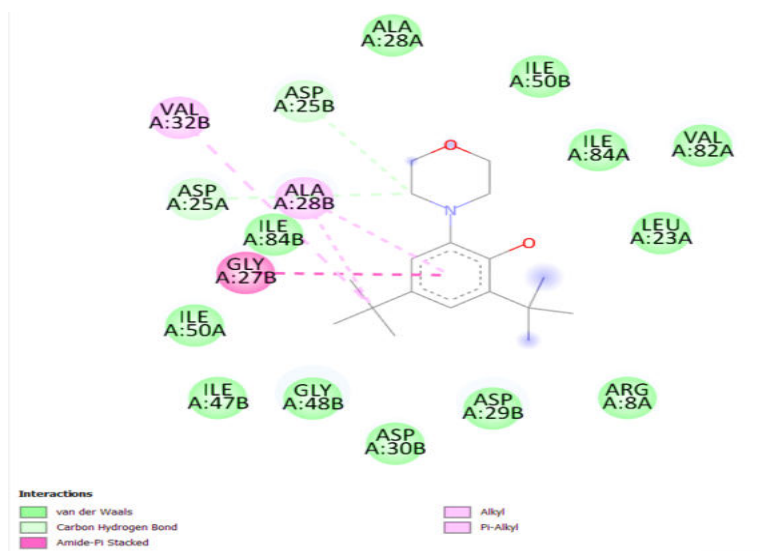


Рисунок 3 – Межмолекулярные взаимодействия в комплексе белка ВИЧ-1 типа с 2,4-ди-терт-бутил-6-морфолинофенолом

Как показано на рисунке 3, комплекс образуется за счет межмолекулярных водородных связей, а также ван-дер-ваальсовых, алкильных, π -алкильных и амид- π -стекинг-взаимодействий. Алкильные и π -алкильные взаимодействия обусловлены Ван-дер-Ваальсовыми силами и оказывают влияние на химическую реакционную способность молекул. Амид- π -стекинг-взаимодействия обусловлены взаимодействием ароматических колец амидных групп с ароматическими кольцами других молекул, что приводит к термодинамической стабилизации комплекса.

В результате проведения расчетов установлено, что образуется стабильный комплекс между 2,4-ди-терт-бутил-6-морфолинофенолом и белком ID:1HVC. Выбранное соединение демонстрирует энергию связывания -6,9 и может быть использовано для создания на его основе лекарственной субстанции для лечения вируса ВИЧ первого типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization – 2021.
2. Cheng, F. et al. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J. Chem. Inf. Model.* **52**, 3099–3105 (2012).
3. Daina, A. & Zoete, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem* **11**, 1117–1121 (2016).
4. Shahab S. Antioxidant properties of the Phorbol: A DFT Approach/ S. Shahab, M. Sheikhi// Russian Journal of Physical Chemistry B, 2020, Vol 14, No 1, pp. 15 – 18.
5. Shahab S. Density Functional Theory Investigation, Bioactivity, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Properties, Docking and in Silico Analysis of New Effective Piperazine Derivatives against Alzheimer's Disease / S. Shahab, M. Sheikhi // Russian Journal of Physical Chemistry B, 2023, Vol 3, No 17, pp. 725 – 737.