ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ, УФ-СПЕКТР И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЛЕКУЛЫ БАТРАХОТОКСИНА ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ РМ6

OPTIMIZATION OF THE STRUCTURE, UV SPECTRUM AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE BATRACHOTOXIN MOLECULE USING THE PM6 METHOD

С. Парт, З. В. Кононович, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед S. Parth, Z. V. Kononovich, S. N. Shahab, L. F. Podobed

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

nelumbonuciferaa@proton.me

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU

Minsk, Republic of Belarus

Проведено квантово-химическое моделирование батрахотоксина полуэмпирическим методом PM6. Рассчитаны электронный спектр молекулы И ширина запрещенной зоны В среде вакуума.

Quantum-chemical modelling of BTX by the semi-empirical PM6 method was carried out. The electronic spectrum of the molecule and the its band gape in the vacuum environment has been calculated

Ключевые слова: ВТХ, адсорбционный спектр, полуэмпирический метод РМ6, квантово-химическое моделирование.

Keywords: BTX, adsorption spectrum, semi-empirical PM6 method, quantum chemical modeling.

https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-283-288

Цель работы: Квантово-химическое моделирование соединения ВТХ, изучение спектра поглощения в вакууме.

Введение. Батрахотоксин (ВТХ) – это алкалоидный стероидный токсин, содержащийся в экссудате из кожи ядовитых лягушек, которые являются коренными в Центральной и Южной Америке, а также в перьях и коже птиц рода Питохуи, живущих в Новой Гвинее. В настоящее время батрахотоксин не имеет клинического применения по двум основным причинам. Изучение BTX началось в шестидесятых годах прошлого столетия. Научная экспедиция собрала в Колумбии около тысячи древесных лягушек. Экстракция ядовитого секрета проводилась сразу же после отлова животных – это делалось для страховки, так как в случае гибели земноводных при транспортировке, возможность получения яда была бы утрачена. В 1962–1963 годах американские ученые Дейли и Уиткоп выделили чистый яд из секрета кожных желёз древолазов. Он оказался комбинированным и состоял из четырёх токсинов: чистый батрахотоксин; изобатрахотоксин; псевдобатрахотоксин; батрахотоксин А. Только после всестороннего изучения структуры и свойств компонентов яда, в конце девяностых годов ХХ века был осуществлён синтез этого органического соединения. Яд имеет стероидную структуру с несколькими заместителями и представляет собой эфир батрахотоксина А с 2,4-диметилпиррол-3-карбоновой кислотой; батрахотоксин является дериватом стероида прегнина. Кристаллическое вещество, растворимое в полярных органических растворителях, нерастворимое в воде. Разлагается в сильнощелочных средах. Попадая в кровь через слизистую оболочку, рану или трещину в коже, яд вызывает аритмию, ведущую к остановке сердца, в результате которой наступает летальный исход. Яд настолько силён, что достаточно просто прикоснуться к коже лягушки листолаза, чтобы вызвать смертельное отравление. Для проведения исследования были использованы метод молекулярной механики ММ^{+ и} полуэмпирический метод РМ6. Метод ММ⁺ разрабатывался для органических молекул. Он учитывает потенциальные поля, формируемыми всеми атомами рассчитываемой системы и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи, что делает его, с одной стороны, наиболее общим, а с другой – резко увеличивает необходимые ресурсы по сравнению с другими методами молекулярной механики. Метод РМ6 применяется в различных биохимических системах. С его помощью получается ценная информация о структуре вещества, его стабильности и взаимодействии. Позволяет выполнять вычисления в больших системах.

Материалы и методика исследования. Для нахождения начальной геометрии батрахотоксина выбран метод молекулярной механики (MM⁺) пакета программ ChemOffice2016. Выбор метода MM⁺ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко моделировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи. [1] Стартовая геометрия молекулы дополнительно оптимизирована в вакуумной среде полуэмпирическим методом PM6 программного пакета Gaussian 09W до достижения глобального минимума полной энергии изучаемой молекулы. [2]Для изучения биологических свойств молекулы рассчитаны энергии HOMO и LUMO, а также ширина запрещенной зоны (E_g) = E_{LUMO} - E_{HOMO} , как основной параметр, указывающий на наличие или отсутствие биологической активности.

Результаты исследования и их обсуждение. На рисунке 1 представлена структурная формула батрахотоксина.



Рисунок 1 – Структурная формула BTX

Проведено предварительное квантово-химическое моделирование рисунок 2.



Рисунок 2 – Оптимизированная структура BTX

Таблица 1

Электронные свойства BTX

Соединение	E _{LUMO} , eV	E _{HOMO,} eV	Eg, eV
Batrachotoxin	0.00150	-0.31127	-0.30977

Электронная структура молекулы рассчитана для 20 возбуждённых состояний.

Как видно из рисунка 3, а также таблицы 2, в которой показаны все интенсивные переходы, что самый интенсивный пик наблюдается при длине волны 278.19 нм.

Таблица 2

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбуждённой конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_1$	424.74	2.9191	101 ->107 -0.12155 105 ->107 -0.60782 105 ->109 0.22660 105 ->110 0.10704 105 ->115 0.11615	0.0383
$S_0 \rightarrow S_2$	349.65	3.5460	100 ->107 -0.12095 101 ->107 -0.23131 105 ->107 0.24798 105 ->109 0.42571 105 ->110 0.29059 105 ->113 0.26078	0.0243

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбуждённой конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_3$	323.75	3.8296	101 ->107 -0.17280 105 ->109 -0.10643 105 ->111 -0.23651 105 ->113 -0.12192 105 ->115 -0.56095	0.0128
$S_0 \rightarrow S_4$	308.23	4.0224	$\begin{array}{c} 100 -> 108 \ 0.28734 \\ 101 -> 108 \ -0.18954 \\ 103 -> 108 \ 0.32649 \\ 104 -> 109 \ -0.18544 \\ 104 -> 110 \ 0.28926 \\ 104 -> 111 \ 0.11287 \\ 106 -> 110 \ -0.10222 \end{array}$	0.2158
$S_0 \rightarrow S_5$	305.50	4.0584	$\begin{array}{c} 100 -> 108 - 0.26571 \\ 101 -> 108 \ 0.16810 \\ 103 -> 108 - 0.27289 \\ 103 -> 109 - 0.10508 \\ 103 -> 110 \ 0.14301 \\ 104 -> 109 - 0.20849 \\ 104 -> 110 \ 0.32713 \\ 104 -> 111 \ 0.13530 \\ 106 -> 110 \ -0.11805 \end{array}$	0.0196
$S_0 \rightarrow S_6$	285.50	4.3428	106 ->114 -0.17635 106 ->117 0.31513 106 ->118 -0.55463	0.0023
$S_0 \rightarrow S_7$	279.22	4.4404	$\begin{array}{c} 98 \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ $	0.1276
S ₀ →S ₈	278.19	4.4564	$\begin{array}{c} 98 \\ ->107 \\ 0.25079 \\ 98 \\ ->109 \\ 0.17781 \\ 98 \\ ->113 \\ -0.16813 \\ 100 \\ ->107 \\ -0.23384 \\ 101 \\ ->107 \\ -0.41025 \\ 105 \\ ->109 \\ -0.21141 \\ 105 \\ ->110 \\ -0.14309 \\ 105 \\ ->115 \\ 0.14286 \end{array}$	0.2255
S ₀ →S ₉	274.15	4.5225	$\begin{array}{c} 99 -> 112 - 0.13207 \\ 100 -> 108 \ 0.15734 \\ 100 -> 114 \ 0.12867 \\ 102 -> 108 \ 0.37555 \\ 102 -> 112 - 0.26508 \\ 102 -> 114 \ 0.10924 \\ 103 -> 108 - 0.11650 \\ 103 -> 114 - 0.22717 \\ 104 -> 112 \ 0.10375 \end{array}$	0.0014
$S_0 \rightarrow S_{10}$	271.96	4.5589	$\begin{array}{c} 99 \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \$	0.0010

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбуждённой конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_{11}$	252.25	4.9151	$\begin{array}{c} 100 \ -> 109 \ 0.11134 \\ 101 \ -> 109 \ 0.22807 \\ 101 \ -> 111 \ 0.15201 \\ 101 \ -> 126 \ -0.11115 \\ 105 \ -> 110 \ -0.12498 \\ 105 \ -> 111 \ 0.18328 \\ 105 \ -> 115 \ -0.18760 \\ 105 \ -> 125 \ -0.26245 \\ 105 \ -> 126 \ -0.24915 \\ 105 \ -> 149 \ 0.10812 \end{array}$	0.0200
$S_0 \rightarrow S_{12}$	249.53	4.9687	$\begin{array}{c} 100 \ -> 109 \ -0.22131 \\ 100 \ -> 110 \ -0.15159 \\ 101 \ -> 109 \ -0.43238 \\ 101 \ -> 110 \ -0.30012 \\ 101 \ -> 113 \ -0.11572 \\ 105 \ -> 107 \ 0.14344 \\ 105 \ -> 125 \ -0.12336 \\ 105 \ -> 126 \ -0.10948 \end{array}$	0.1366
$S_0 \rightarrow S_{13}$	243.91	5.0832	$\begin{array}{c} 93 => 108 -0.12242 \\ 97 => 108 -0.21208 \\ 99 => 108 \ 0.14559 \\ 100 => 108 \ 0.22425 \\ 101 => 108 \ 0.11084 \\ 102 => 108 \ 0.13955 \\ 102 => 112 \ 0.23117 \\ 102 => 114 \ -0.11615 \\ 103 => 108 \ -0.23689 \\ 103 => 114 \ 0.17900 \\ 104 => 108 \ 0.20734 \end{array}$	0.0010
$S_0 \rightarrow S_{14}$	242.13	5.1206	$\begin{array}{c} 105 \Rightarrow 111 & 0.13043 \\ 105 \Rightarrow 124 & 0.10561 \\ 105 \Rightarrow 125 & 0.32096 \\ 105 \Rightarrow 133 & -0.16905 \\ 105 \Rightarrow 136 & 0.26666 \\ 105 \Rightarrow 142 & -0.16302 \\ 105 \Rightarrow 145 & 0.12838 \\ 105 \Rightarrow 149 & -0.20724 \\ 105 \Rightarrow 154 & -0.14679 \\ 105 \Rightarrow 156 & -0.13257 \\ 105 \Rightarrow 159 & 0.10063 \\ 105 \Rightarrow 180 & -0.10199 \end{array}$	0.0044
$S_0 \rightarrow S_{15}$	232.29	5.3376	$\begin{array}{c} 94 = >109 - 0.20917\\ 94 = >110 \ 0.20564\\ 94 = >111 - 0.19841\\ 95 = >109 - 0.12145\\ 95 = >110 \ 0.11598\\ 95 = >111 \ 0.12762\\ 98 = >110 \ 0.10468\\ 98 = >111 \ 0.10468\\ 101 = >110 \ 0.14341\\ 101 = >111 \ 0.17647\\ 104 = >111 \ 0.17647\\ 104 = >111 \ 0.10480\\ 105 = >125 \ 0.12308\\ 105 = >126 \ 0.10361\\ 105 = >154 \ 0.10025\\ \end{array}$	0.0057

Состояние	Длина волны, нм	Энергия перехода, эВ	Разложение волновых функций по однократно возбуждённой конфигурации	Сила осциллятора (f)
$S_0 \rightarrow S_{16}$	231.02	5.3668	$\begin{array}{c} 83 \ ->108 \ -0.11611 \\ 97 \ ->108 \ 0.12305 \\ 99 \ ->112 \ -0.15376 \\ 100 \ ->108 \ 0.10647 \\ 102 \ ->108 \ -0.30201 \\ 102 \ ->112 \ -0.24770 \\ 103 \ ->108 \ -0.23178 \\ 104 \ ->108 \ 0.21116 \\ 106 \ ->108 \ -0.10495 \end{array}$	0.0025
$S_0 \rightarrow S_{17}$	229.30	5.4071	$\begin{array}{c} 94 \ -> 111 \ -0.11245 \\ 96 \ -> 109 \ -0.12177 \\ 96 \ -> 110 \ 0.19267 \\ 104 \ -> 109 \ 0.13818 \\ 104 \ -> 110 \ -0.18555 \\ 104 \ -> 111 \ 0.15911 \\ 106 \ -> 108 \ -0.11338 \\ 106 \ -> 109 \ 0.11643 \\ 106 \ -> 110 \ -0.20553 \\ 106 \ -> 111 \ -0.16372 \\ 106 \ -> 114 \ -0.10614 \end{array}$	0.0320
$S_0 \rightarrow S_{18}$	225.15	5.5067	96 ->112 -0.10100 97 ->112 -0.20683 97 ->116 -0.25391 99 ->116 -0.20989 102 ->116 -0.42040	0.0015
$S_0 \rightarrow S_{19}$	224.28	5.5280	94 ->110 0.12435 94 ->111 -0.10836 98 ->111 0.11754 100 ->111 -0.13252 101 ->111 -0.14121 101 ->113 0.15820 101 ->115 -0.14296 104 ->111 0.20955 105 ->109 -0.10289 105 ->113 0.25345 105 ->125 -0.11018 106 ->108 0.11023 106 ->110 0.12643	0.0027
$S_0 \rightarrow S_{20}$	222.86	5.5634	94 ->109 0.13748 98 ->109 0.11578 98 ->110 -0.13212 98 ->111 0.13523 100 ->111 0.10150 100 ->115 0.10937 101 ->115 0.20028 105 ->125 0.11925 106 ->108 0.14580 106 ->114 0.13413	0.0018



Рисунок 3 – Рассчитанный в среде вакуума спектр поглощения BTX

Выводы: Полуэмпирическим методом РМ6 проведено предварительное квантово-химическое моделирование ВТХ. Неэмпирическим методом теории функционала плотности РМ6 рассчитан электронный спектр молекулы в среде вакуума. Установлено, что самый интенсивный пик наблюдается при длине волны 278.19 нм. Ширина запрещенной зоны соединения составляет -0.30977Эв. Это означает, что ВТХ обладает высокими антиоксидатными свойствами. В последующем ВТХ будет синтезироваться с белком. Образовавшееся вещество можно будет использовать для лечения раковых опухолей и других заболеваний

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. Polarization, excited states, trans-cis properties and in PVA matrix / S. Shahab, L. Filippovich, M. Sheikhi, R. Kumar, E. Dikusar, H. anisotropy of thermal and electrical conductivity of the 4- (phenyldiazenyl)aniline Yahyaei, A. Muravsky // J. Mol. Struct. - 2017. - P. 1141.

2. 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.

3. Атрошко М.А., Шахаб С.Н. Квантово-химический расчет и синтез новых азометиновых соединений, обладающих антиоксидантной активностью / Атрошко М.А., Шахаб С.Н. // Сахаровские чтения 2019 года: Экологические проблемы XXI века, Минск, 23-24 мая 2019 г. – С. 62-65.

ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОГРАНИЧЕНИЯ ENZYME REPLACEMENT THERAPY: EFFICACY AND LIMITATIONS

М. М. Янукович, А. В. Бакунович М. М. Yanukovich, А. V. Bakunovich

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

mariiamarmir72@gmail.com, kbb@iseu.by

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

Ферментозаместительная терапия, предложенная в 1964 году Кристианом де Дюве и Роско Брэнди, открыла новые перспективы в лечении наследственных заболеваний, особенно связанных с нарушением функции лизосом. Этот метод лечения стал ключевым моментом в управлении патологическими процессами, основанными на дефиците определенных ферментов. Своевременное и эффективное введение ферментозаместительных препаратов позволяет не только контролировать проявления заболеваний, но и значительно улучшить качество жизни пациентов. В данной статье рассматриваются основные аспекты и достижения ферментозаместительной терапии, а также ее значение в лечении различных генетических и метаболических заболеваний.

Enzyme replacement therapy, proposed in 1964 by Christian de Duve and Roscoe Brady, opened new perspectives in the treatment of inherited diseases, particularly those related to lysosomal dysfunction. This method of