

а также ингибирует образование предшественников остеокластов. Инсулиноподобные факторы роста I и II стимулируют синтез коллагена и остеокальцина. Остеокальцин способствует кристаллизации костной ткани путем связывания кальция. Коллаген обеспечивает формирование костной матрицы.

Кальций содержится в препарате в виде гидроксиапатита (в соотношении с фосфором 1,67:1), что способствует более полному его всасыванию из ЖКТ. Ингибирует выработку паратгормона и предотвращает гормонально обусловленную резорбцию костной ткани. Замедленное высвобождение кальция из гидроксиапатита определяет отсутствие пика гиперкальциемии.

Фосфор, участвующий в кристаллизации гидроксиапатита, способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками [3].

Опираясь на различные источники литературы, были изучены и описаны основные механизмы фосфорно-кальциевого обмена, включая роль кальция и фосфора. Проанализированы механизмы действия влияния лекарственных соединений на фосфорно-кальциевый обмен, а также их роль в профилактике и лечении различных нарушений, связанных с дисбалансом данных макроэлементов.

Проведенные исследования, позволили получить обширные данные о роли соединений кальция и фосфора в регуляции фосфорно-кальциевого обмена в организме. Установлено, что условие стабильного содержания кальция и фосфора в организме является существенным для надлежащего функционирования многих органов и систем организма, в том числе костной ткани, зубов и сердечно-сосудистой системы.

Лекарственные препараты, содержащие кальций и фосфор, могут применяться для лечения и профилактики таких заболеваний, как остеопороз, рахит, гиперфосфатемия и гипокальциемия. Благодаря своему действию, они восстанавливают баланс кальция и фосфора и способствуют укреплению костной ткани.

Таким образом, лекарственные средства на основе соединений кальция и фосфора являются важными регуляторами фосфорно-кальциевого обмена и эффективными соединениями для лечения и профилактики некоторых заболеваний, связанных с нарушениями этого обмена.

Количество исследований и публикаций в области фармакотерапии нарушений метаболизма кальция и фосфора, регуляции фосфорно-кальциевого обмена велико, и продолжает расти с каждым днем, что подтверждает и отмечает актуальность проблемы. Дальнейшие исследования в области разработки и оптимизации лекарств на основе соединений кальция и фосфора являются перспективным направлением для фармацевтической химии.

Современные исследования направлены на изучение перспектив применения генной терапии в лечении нарушений фосфорно-кальциевого обмена, и, возможно, в недалеком будущем это станет возможным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шепелькевич, А. П. Остеопороз: диагностика, профилактика, лечение: учеб.-метод. пособие / А. П. Шепелькевич; Белорус. гос. мед. ун-т, 1-я каф. внутр. болезней. – Мн. : БГМУ, 2007. – 28 с.
2. Вересов, А. Г. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция / А. Г. Вересов, В. И. Путляев, Ю. Д. Третьяков // Российский химический журнал. – 2004. – Т. 48, № 4. – С. 52-64.
3. Остеопороз / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ МЕЖДУ БЕЛКОМ ID 6VPZ И ПЕРСПЕКТИВНЫМ ЛИГАНДОМ $C_{31}H_{32}N_4O_6$ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-1

MOLECULAR DOCKING BETWEEN PROTEIN ID 6VPZ AND PROMISING LIGAND CHINO₆ FOR THE TREATMENT OF HIV-1

A. A. Kashaeva¹, S. H. Shahab^{1,2,3}, E. A. Dikusar²

A. Kashaeva¹, S. Shahab^{1,2,3}, E. A. Dikusar²

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
akashaeva28112001@gmail.com

²Государственное научное учреждение «Институт физико-органической химии НАН Беларуси»

³Государственное научное учреждение «Институт химии новых материалов НАН Беларуси»

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²The State Scientific Institution "Institute of Physical and Organic Chemistry
of the National Academy of Sciences of Belarus"

³State Scientific Institution "Institute of Chemistry of New Materials
of the National Academy of Sciences of Belarus"

В статье рассматривается использование молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$ в качестве лиганда, способного образовывать водородные связи с белком ВИЧ 1 типа ID 6VPZ. Успешное взаимодействие молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$ с белком ID 6VPZ открывает перспективы для последующих исследований и разработки новых методов в лечении ВИЧ-1.

The article discusses the use of $C_{31}H_{32}N_4O_6$ molecules as a ligand capable of forming hydrogen bonds with the HIV type 1 protein ID 6VPZ. The successful interaction of $C_{31}H_{32}N_4O_6$ molecules with the ID 6VPZ protein opens up prospects for research and development of new methods in the future of HIV-1

Ключевые слова: молекулярный докинг, молекулярная механика, полуэмпирический метод РМ6, антиоксидант, ВИЧ-1.

Keywords: molecular docking, molecular mechanics, semi-empirical method PM6, antioxidant, HIV-1.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-334-337>

ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека типа 1) считается одной из наиболее серьезных и глобальных проблем здравоохранения. *ВИЧ-1* атакует CD4+ лимфоциты, что приводит к постепенному угнетению иммунной системы человека. Без своевременного лечения ВИЧ может прогрессировать до своей терминальной стадии - СПИДа (синдрома приобретенного иммунодефицита), когда организм становится уязвимым для любых инфекций и неинфекционных опухолевых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2020 года около 37,7 миллионов людей живут с ВИЧ-инфекцией по всему миру.

Несмотря на успехи в лечении и профилактике, поиск эффективных лекарств и вакцин остается важной задачей для медицинского сообщества.

Цель исследования: с помощью докинга оценить возможность использования молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$ в качестве лиганда для белка ВИЧ-1 ID 6VPZ.

Результаты исследования. Общая энергия комплекса лиганд-рецептор: -113.056 kcal/mol. Ширина запрещенной зоны 0.278eV – молекула является сильным антиоксидантом.

Объектом исследования является кристаллическая структура белка ВИЧ-1 ID 6VPZ и молекула $C_{31}H_{32}N_4O_6$.

Методы исследования. Для расчетов использован персональный компьютер с процессором Intel Core i7 8550U (3,6 GHz CPU) с операционной системой Windows 10. Химическая структура белка ID 6VPZ взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/> с разрешением 2.10 Å. Выбранная модель очищена от низкомолекулярных соединений, включенных в структуру белка, а также оптимизирована методом молекулярной механики Amber 94. Для этого использована программа UCSF Chimera 2.15 (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Неочищенный белок 6VPZ. Места присоединения низкомолекулярных соединений – активные центры связывания

Для оценочной оптимизации лиганда применен метод MM2 программного пакета Chem Office Professional 2018 [1]. Полная оптимизация низкомолекулярной структуры произведена в Gaussian 09W с помощью полуэмпирического метода РМ6 (Рисунок 2).

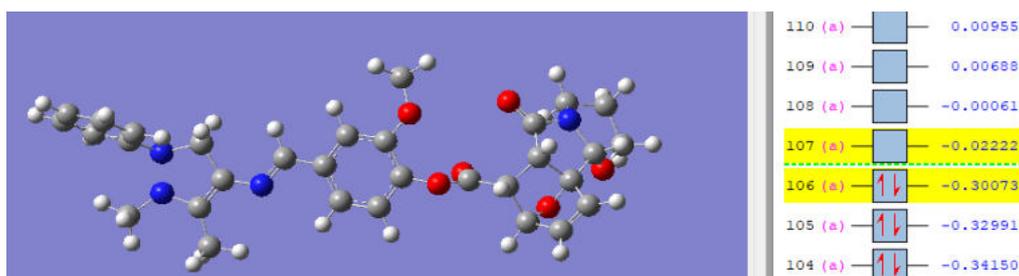


Рисунок 2 – (a) Оптимизированная молекула $C_{31}H_{32}N_4O_6$. (b) Ното(106) и Лото(107) орбитали молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$

Выявлена ширина запрещённой зоны молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$, которая составила 0.278eV, что свидетельствует о том, что данная молекула является сильным оксидантом. В результате проведения молекулярного докинга получен комплекс белка с низкомолекулярным соединением (Рисунок 4).

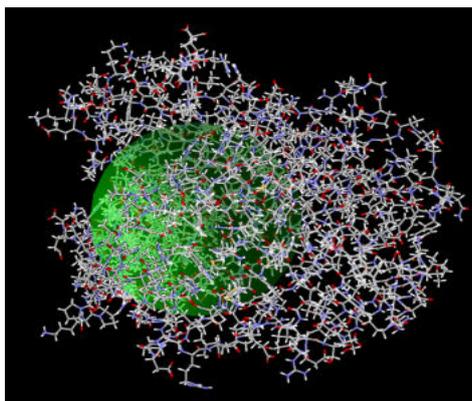


Рисунок 4 – Комплекс, полученный между низкомолекулярным соединением и белком ID 6VPZ. Зеленым цветом показывает активный центр комплекса

Значение Score -10.3 свидетельствует, что возможно образование термодинамически стабильного комплекса. Для визуализации водородных связей, электростатических и стерических взаимодействий в комплексе лиганд-белок использован программный пакет Molegro Molecular Viewer 2.5 (Рисунок 5) [2].

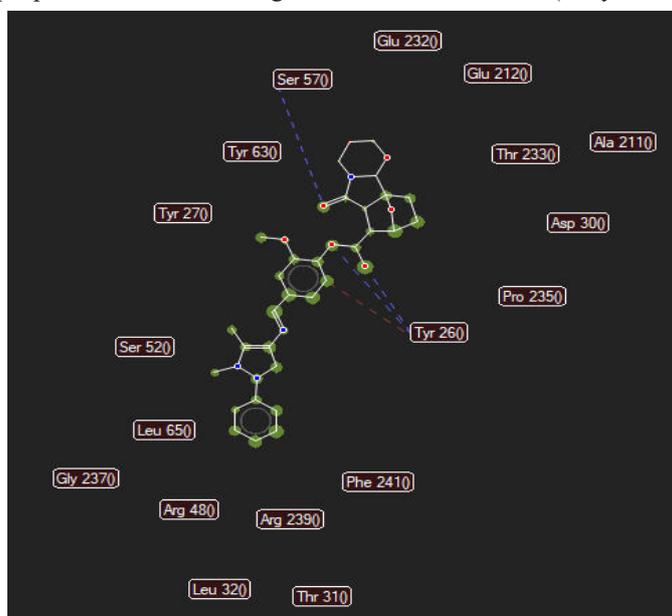


Рисунок 5 – Водородные связи, образованные в результате докинга.

Общая энергия комплекса лиганд-рецептор: -113.056 kcal/mol, что подтверждает стабильность комплекса. Для оценки фармакокинетики использован интернет ресурс SwissADME (Рисунок 6).

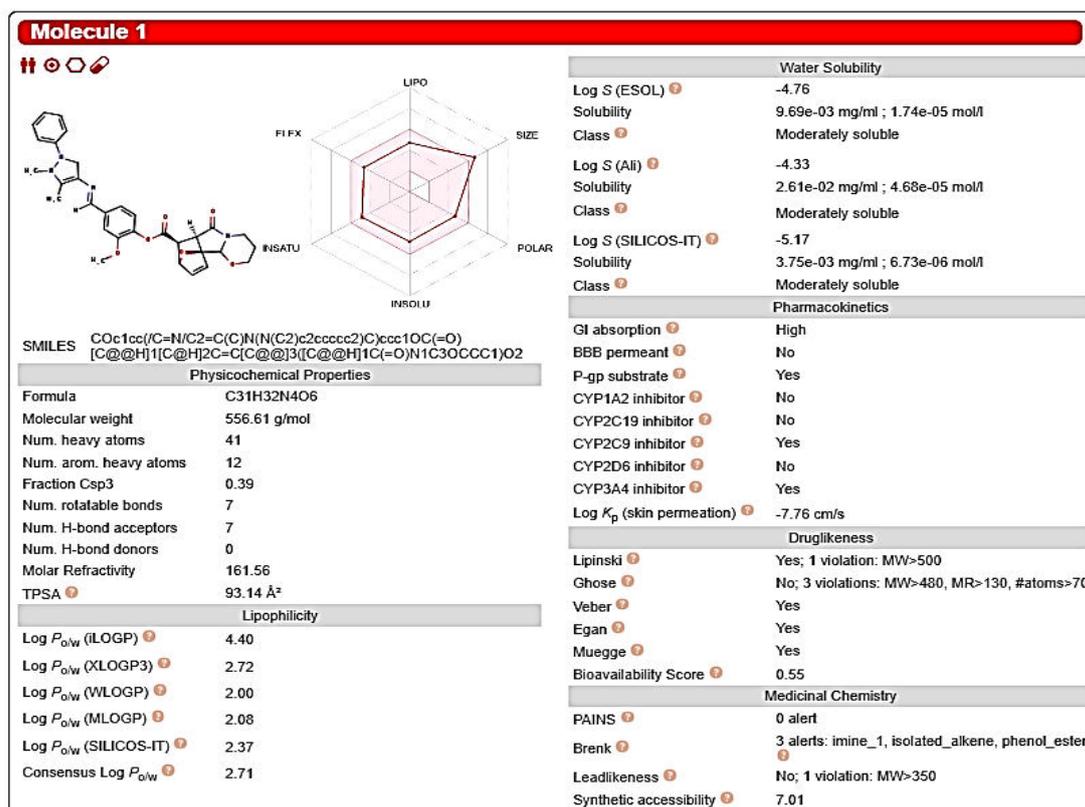


Рисунок 6 – Анализ молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$ с помощью SwissADME

Данные из SwissADME свидетельствуют о том, что исследуемая молекула не нарушает правило Липински, умеренно растворима и хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Таким образом, нами проведена оценка связывания молекулы $C_{31}H_{32}N_4O_6$ с белком ID 6VPZ. Исходя из полученных данных данную молекулу можно использовать как лекарственное соединение в лечении ВИЧ-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. 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 / S. Shahab [at all] // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1. – No. 1146. – P. 881–888.
2. Shahab, S. DFT investigation of atazanavir as potential inhibitor for 2019-nCoV coronavirus M protease. J of Molec Str. 2021; V. 1228. – С. 339–350.