

**M.V. ABRAHAMYAN, B.V. MOVSISYAN, R.A. AVETYAN,  
G.H. TOROSYAN**

### **APPLICATION OF SOLID RESIDUES OF CATALYTIC PYROLYSIS OF COAL IN THE SILICATE INDUSTRY**

Using the modern methods of analysis, the chemical, phase-mineralogical composition of coal of the Maghavuz deposit, as well as solid residues of its catalytic pyrolysis, have been studied. Based on the research results, heat-insulating foam glass is synthesized, in which the pyrolysis waste also acts as a gas generator. The developed mode of heat treatment ensures the production of heat-insulating material with high porosity uniformly distributed in the volume, with sufficient mechanical properties.

**Keywords:** coal, pyrolysis, DTA, X-ray diffraction, heat-insulating foam glass.

УДК 579.0+ 57.014+ 574.578

**А.Б. БАГДАСАРЯН, В.С. КАМАРЯН, Б.Г. БАБАЯН, Л.С. УНАНЯН,  
А.М. ГРИГОРЯН, А.Р. МИКАЕЛЯН, Н.Л. АСАТРЯН,  
Т.М. СОГОМОНЯН**

### **ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ВИННОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА**

Производные винной кислоты проявляют антимикробную активность. Используя метод молекулярного докинга, исследовано взаимодействие этих лигандов с некоторыми ключевыми белками микроорганизмов различных видов, проявляющих патогенность и антибиотик-устойчивость.

**Ключевые слова:** производные винной кислоты, молекулярный докинг, антимикробная активность, мультирезистентность, условно-патогенные бактерии, *Pseudomonas*.

**Введение.** В связи с усугублением проблемы мультирезистентности поиск новых классов антибактериальных соединений является важнейшей задачей современной науки [1]. Исследования новых синтетических производных, имидов и комплексных аминокислот природной винной кислоты (ВК) свидетельствуют об антибактериальной активности *in vitro* против *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *X. vesicatoria* и их потенциальной биodeградируемости почвенными непатогенными *P. fluorescens*, *P. chlororaphis*, *P. taetrolens* [2].

Для выявления механизмов и типов действия некоторых производных ВК было проведено исследование взаимодействия с ключевыми белками антибиотик-резистентности методом молекулярного моделирования и компьютерного анализа.

**Материалы и методы.** Трёхмерные молекулярные модели исследуемых лигандов были сконструированы нами с использованием принятых протоколов по хемоинформатике. Трёхмерные модели исследуемых мишеней были взяты из базы данных RCSB с PDB ID: 1i69 (OXYR, *E. coli*); 3fxq (TsaR, *P. testosterone*); 2f78 (BenM, *P. aeruginosa*). Для докинг-анализа были использованы программные пакеты AutoDock Vina и AutoDock Tools [3]. Достоверность обеспечивалась пятикратной повторяемостью 20 начальных конформаций для каждого соединения с объёмом виртуального бокса, не превышающим 27000 Å. Значение континуума исчислений при докинге было взято 500. Конформационный анализ взаимодействия проводился при помощи программного пакета BIOVIA Discovery Studio [4, 5].

Процесс кластеризации и визуализации результатов докинга проводился с использованием программы, созданной нами на основе алгоритма FOREL в среде Python, позволяющей автоматизировать процесс многоступенчатого анализа данных. Исследованные производные ВК были синтезированы согласно методике, разработанной в НПУА (рис.1) [6].

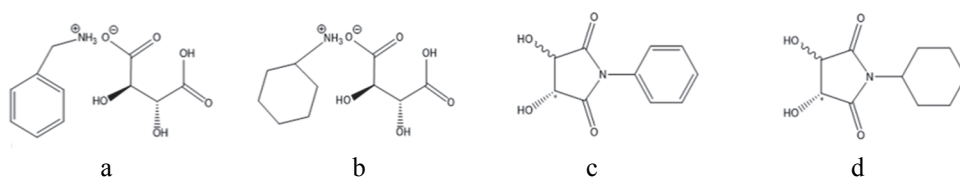


Рис. 1. Синтетические производные винной кислоты. Имиды: а - бензил моноамино соль ВК, *benzenaminium (2R,3R)-3-carboxy-2,3-dihydroxypropanoate (BAS)*, б - циклогексил моноамино соль винной кислоты, *cyclohexanaminium (2R,3R)- 3-carboxy-2,3-dihydroxypropanoate (CAS)*; в - фенилимид ВК, *3,4-dihydroxy-1-phenyl-3-pyrrolidine-2,5-dione (PhI)*; д - циклогексилимид ВК, *1-cyclohexyl-3,4-dihydroxy-3-pyrrolidine-2,5-dione (CI)*

**Результаты.** Анализ биоактивности новых производных ВК *in silico* показал потенциал их взаимодействия с ключевыми сигнальными молекулами, формирующими патогенность (рис. 2,3,4). Показано связывание циклических и ароматических производных ВК с регуляторами транскрипции TsaR (3FXQ) *Comamonas testosteroni (P. testosterone)*, BenM (2F78) *P. aeruginosa* и OXYR (1I69) *E. coli*.

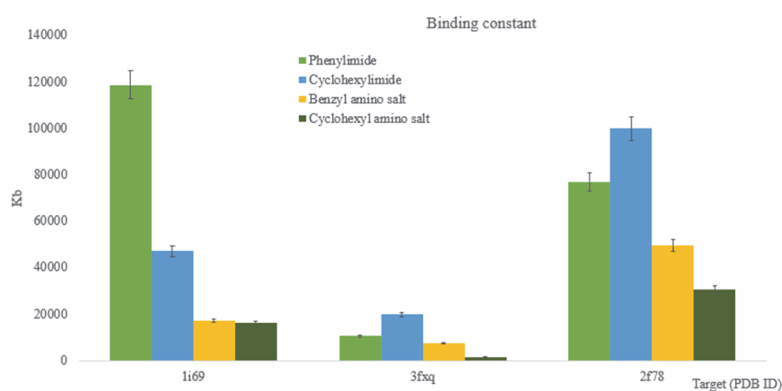


Рис. 2. Рассчитанные константы связывания синтетических производных винной кислоты с белками VenM (2F78), TsaR (3FXQ) и OXYR (1I69)

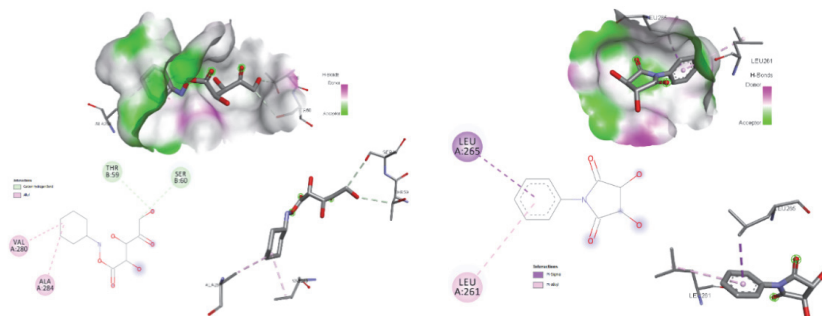


Рис. 3. Докинг-анализ взаимодействия CAS и PhI с протеином TsaR (3FXQ)

Таблица 1

Взаимодействие фенил-, бензил- и циклогексил- производных ВК с белком TsaR (3FXQ): PhI – фенилиimid ВК, CI – циклогексилиimid ВК, CAS – циклогексилмоноамино соль ВК, BAS – бензилмоноамино соль ВК, “+\*” – водородные связи, “+” – другие связи, “-” – отсутствие связи

Белок-мишень 3fxq	Лиганд				Белок- мишень 3fxq	Лиганд			
	PhI	CI	BAS	CAS		PhI	CI	BAS	CAS
Ala3	-	+	-	-	Ala197	-	-	+	-
Thr59	-	-	-	+	Pro198	-	-	+	-
Ser60	-	-	-	+	Leu261	+	-	-	-
Ser99	-	-	+	-	Leu265	+	-	-	-
Pro100	-	-	+	-	Val280	-	-	-	+
Met129	-	-	+*	-	Ala284	-	-	-	+
Ala148	-	-	+*	-	Ser166	-	-	+	-
Ser196	-	-	+*	-					

Таблица 2

Биофизические параметры взаимодействия производных ВК с белками-мишенями:  
*L* – лиганд, *K<sub>b</sub>* – константа связывания,  $\Delta G$  – свободная энергия Гиббса

L	Исследуемые белки-мишени					
	1i69		3fxq		2f78	
	$\Delta G$ (kcal/mol)	<i>K<sub>b</sub></i>	$\Delta G$ (kcal/mol)	<i>K<sub>b</sub></i>	$\Delta G$ (kcal/mol)	<i>K<sub>b</sub></i>
PhI	-6,96 ± 0,35	1,18x10 <sup>5</sup>	-5,53± 0,27	1,07x10 <sup>4</sup>	-6,70± 0,34	7,70x10 <sup>4</sup>
CI	-6,41 ± 0,32	4,72x10 <sup>4</sup>	-5,90± 0,29	1,99x10 <sup>4</sup>	-6,86± 0,34	1,00x10 <sup>5</sup>
BAS	-5,81 ± 0,29	1,72x10 <sup>4</sup>	-5,32± 0,26	7,65x10 <sup>3</sup>	-6,44± 0,32	4,96x10 <sup>4</sup>
CAS	-5,78 ± 0,29	1,63x10 <sup>4</sup>	-4,45± 0,22	1,75x10 <sup>3</sup>	-6,15± 0,31	3,0x10 <sup>4</sup>

Первичный докинг-анализ показал ключевое значение ароматических и карбоциклических заместителей во взаимодействии с молекулами белков-мишеней, что свидетельствует об определяющей роли данных групп в проявлении антимикробной активности изучаемых новых производных ВК. Данные, по сравнению с активностью различных синтетических производных ВК, коррелируют с результатами, полученными ранее при анализе биологической активности бензил-, циклогексил-, фенил- и моноэтаноламино- производных ВК в форме моноамино комплексных солей и имидов [7, 8].

**Закключение.** Взаимодействия новых производных винной кислоты обусловлены положением функциональной группы с формированием разного типа химических связей, включая водородные. Это коррелирует с активностью соединений с данным типом заместителей при сравнительном анализе воздействия бензил-, циклогексил-, фенил и моноэтаноламино- производных винной кислоты. Помимо этого, данные *in vitro* испытаний показали большую активность циклогексил-производных, по сравнению с бензил- производными.

В связи с этим циклогексил-, а также бензил-производные винной кислоты могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве эффективной альтернативы в борьбе против мультирезистентных патогенных микроорганизмов различных видов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Lee Ventola C.** The Antibiotic Resistance Crisis. -Part 1: Causes and Threats, P T. - 2015. – Vol. 40(4). – P. 277–283.
2. Tartaric Acid New Derivatives Antibacterial Activity And Biodegradation By Non-Pathogenic Soil Strains Of *P. chlororaphis*/A.S **Bagdasaryan., T.M. Soghomonyan, A.R. Mikaelyan, N.L. Asatryan, et al** // Book of Abstracts “Microbes: Biology & Application”: FEMS Inte. Conf. – 2019. - P.20.
3. **Xu J., Hagler A.** Chemoinformatics and Drug Discovery // *Molecules*. – 2002. – 7(8). – P. 566–600.
4. **Vakser I.A.** Protein-Protein Docking: From Interaction to Interactome // *Biophys J.* - 2014. - 107(8). – P.1785–1793.

5. Antibiotic resistance: bioinformatics-based understanding as a functional strategy for drug design / **U. Ndagi, A.A. Falaki, M. Abdullahi, et al** // *J. RSC –Advances*. 2020. – Issue 31.
6. **Mikaelyan A.R., Asatryan L.N., Bagdasaryan S.A., Babayan B.G.** Antimicrobial Activity of Newly Synthesized Derivatives of TA Against the Multidrug Resistant Soil Strains // *Pseudomonas & Stenotrophomonas*, ARICBE/ARICPAS. - Cambridge, UK Abstract Book, 2019. –P.1-2.
7. The Effect of Tartaric Acid New Derivatives Against the Multidrug Resistant Opportunistic Pathogenic Soil Strains of *Pseudomonas fluorescens* /**B.G. Babayan, A.R. Mikaelyan, N.L. Asatryan, et al** // *Test Engineering & Management*. - V.83 – P. 8516 - 8521.
8. New Classes of Tartaric Acid Derivatives as Prospective Tools for Antimicrobial Resistance Combating /**B.G. Babayan, A.R. Mikaelyan, A.M. Grigoryan, et al** // *V International Conference of Biotechnology & Health": BOOK of ABSTRACTS*. -RAU, Yerevan, RA, Oct. 29–31, 2020. - P. 33-34.

**Ա.Բ. ԲԱԴԴԱՍԱՐՅԱՆ, Վ.Ս. ՔԱՄԱՐՅԱՆ, Բ.Գ. ԲԱԲԱՅԱՆ,  
Լ.Ս. ՀՈՒՆԱՆՅԱՆ, Ա.Մ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ա.Ռ. ՄԻՔԱԵԼՅԱՆ, Ն.Լ.  
ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Տ.Մ. ՍՈԴՈՄՈՆՅԱՆ**

### **ԳԻՆԵԹՅՈՒՆԻ ՆՈՐ ՍԻՆԹԵՏԻԿ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՀԱԿԱՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԴՈՔԻՆԳ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ**

Գինեթյալի ածանցյալները հակամանրէային ակտիվություն են ցուցաբերում մի շարք պայմանականորեն պաթոգեն և ֆիտոպաթոգեն միկրոօրգանիզմների նկատմամբ: Դոքինգ վերլուծությամբ հետազոտվել են այդ լիգանդների փոխազդեցությունը *հակաբիոտիկակայունությունը պայմանավորող, սպիրակուլոզների հետ*, մանրէների տարբեր տեսակների պաթոգենությունը և *հակաբիոտիկակայունությունը պայմանավորող սպիրակուլոզների հետ*:

**Առանցքային բաներ.** գինեթյալի իմիդներ, գինեթյալի կոմպլեքս աղեր, դոքինգ, բազմակայունություն, պայմանականորեն պաթոգեն բակտերիաներ, *Pseudomonas*:

**A.B. BAGHDASARYAN, V.S. KAMARYAN, B.G. BABAYAN,  
L.S. HUNANYAN, A.M. GRIGORYAN, A.R. MIKAELYAN,  
N.L. ASATRYAN, T.M. SOGHOMONYAN**

### **DOCKING ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW SYNTHETIC TARTARIC ACID DERIVATIVES**

Tartaric acid derivatives show antimicrobial activity. Using the molecular docking method, the interaction of the corresponding ligands with some target-proteins of various microorganisms, showing pathogenicity and antibiotic resistance, have been studied by molecular docking.

**Keywords:** tartaric acid derivatives, docking, antimicrobial activity, multi-drug resistance, opportunistic pathogenic bacteria, *Pseudomonas*.