

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

УЯЗВИМЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИ ЗАРЯЖЕННЫЕ МЕСТА SARS-COV-2; ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВИРУСА И РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЕГО ИНАКТИВАЦИИ

В.Г. Каплуненко^{1*}, Н.В. Косинов¹, А.В. Скальный^{2,3}

¹ООО «Наноматериалы и нанотехнологии», Киев, Украина

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены электрически заряженные молекулярные группировки на поверхности вируса как мишени для противовирусных средств. Показана перспективность применения в качестве противовирусных средств микроэлементов в низкой степени окисления. Разработана электрическая модель SARS-CoV-2 в виде многослойной структуры, где каждой оболочке соответствуют электрически заряженные белки на поверхности вируса. Модель раскрывает роль кулоновских сил в процессах адсорбции и слияния и позволяет выявить уязвимые места коронавируса, чувствительные к электрически заряженным веществам и к электрическому полю. Раскрыт механизм противовирусного действия микроэлементов, основанный на подавлении электростатического взаимодействия вируса с клеткой путем нейтрализации зарядов на поверхности вируса и клетки. Это позволяет подбирать олигопептиды и микроэлементы в низких степенях окисления для подавления адсорбционной способности вирусов. Особая роль микроэлементов состоит в том, что многие потенциальные мишени, недоступные для антител и других больших молекул, легко доступны для микроэлементов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электрическая модель SARS-CoV-2, уязвимые места коронавируса, кулоновская инъекция РНК, низковалентные микроэлементы.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ СТРОЕНИИ ВИРУСОВ

Для выбора правильной стратегии борьбы с вирусами необходимо знать их уязвимые места. В данной работе в качестве мишеней для противовирусных средств рассматриваются электрически заряженные молекулярные группировки на поверхности вирусов.

Вирусы, как и другие биологические объекты, характеризуются не только системными биологическими свойствами, но и чисто физически. К физическим параметрам можно отнести их массу, геометрические характеристики, электрические характеристики и другие. Для того чтобы описать устройство вируса, нужно пользоваться множеством методов. Электронная микроскопия позволяет оценить размеры и очертания вирио-

нов, рентгеноструктурный анализ способен описать отдельные белки или их фрагменты, а молекулярно-биологические и биохимические методы дают сведения о том, сколько каких молекул входит в состав вируса и как они между собой взаимодействуют. При этом создается парадоксальная ситуация: многие вирусы изучены очень подробно и в деталях, но не существует универсальной научной методики, которая позволила бы полностью описать строение вируса и механизм его взаимодействия с клеткой (Как создать 3D-модель..., 2014).

Для изучения вирусов используют их модели. Наиболее информативными являются 3D-модели вирусов, полученные с помощью метода сканирующей зондовой микроскопии (SPM-scanning) (Как создать 3D-модель..., 2014; Peering under the «hood»..., 2020). Такие модели дают

* Адрес для переписки:

Каплуненко Владимир Георгиевич

E-mail: kaplunenkov@gmail.com

представление о геометрическом строении вирусов, составе их белков и раскрывают их структурные особенности. Но и они не позволяют получить исчерпывающую информацию о вирусе, поскольку являются «механическими» моделями и не позволяют полностью раскрыть те особенности строения вируса, которые влияют на энергетические характеристики вируса и на механизм его взаимодействия с клеткой.

Для того чтобы вирус смог проникнуть в клетку, он должен затратить определенную энергию. Мембрана клетки представляет для вируса энергетический барьер. Вирус не дышит – у него нет дыхательной системы. Вирус ничего не потребляет и ничего не выделяет. Так как вирусы – это максимально упрощенные биологические объекты, способные только на паразитическую функцию и неспособные к самостоятельному производству энергии, их белки слияния могут атаковать мембраны только за счет изначально запасенной в них энергии. Вирус не потребляет энергии из окружающей среды и не может пополнить извне свой запас энергии. В то же время его внутренней энергии достаточно для преодоления энергетического барьера, которым является для него клеточная мембрана. В работах (Walls et al., 2016; Casalino et al., 2020) белок S2 вируса описан как «метастабильная подпружиненная машина для слияния» в понимании того, что ее энергия подобно механической «подпружиненной машине» затрачивается на доставку вирусного генома и сопутствующих молекул внутрь клетки, чтобы запустить цикл размножения.

В каком виде вирус хранит в себе энергию? Такой энергией является энергия электрических зарядов белков и электрического заряда РНК (Спивак и др., 2020). Этой электрической энергии вирусу достаточно для преодоления энергетического барьера мембраны и проникновения в клетку.

Поскольку белки вируса покрыты гидратной (однослойной, двухслойной, трехслойной и т.д.) оболочкой (Гребенкина и др., 2017), то на величину этой энергии влияет энергия гидратации белка (Чизмаджев, 2003; Maurer, Oostenbrink, 2019). В данной обзорной статье мы не ставим целью оценить величину внутренней энергии, мы лишь подчеркиваем, что эта энергия электрическая, а не механическая.

Количество работ по исследованию электрических особенностей строения вирусов непрерывно растет. В результате исследований

электрического строения вирусов сделано важное открытие, что электрически заряженные группы белков в вирусных частицах играют биологическую роль, используя механизм электростатического взаимодействия (Carrillo et al.; 2018). Не менее важна роль электростатики и в процессах сборки вириона, что исследовано в работе (Garmann et al., 2014).

Несмотря на то, что вирус состоит из множества электрически заряженных белков, а сам механизм его взаимодействия с клеткой тоже носит электрический характер (Спивак и др., 2020), нам не удалось найти публикаций, где была бы приведена электрическая модель коронавируса SARS-CoV-2. В то же время электрическая модель мембраны клетки разработана и описана достаточно подробно (Moczydlowski, <https://doctorlib.info/physiology/medical/32.htm>). Отсутствие электрической модели вируса не позволяет применить электрические методы при исследовании процессов взаимодействия вируса и клетки на этапе адсорбции. Применению электрической модели мембраны клетки при изучении процессов слияния мембран вируса и клетки явно недостает электрической модели вируса. Кроме того, электрическая модель вируса могла бы стать инструментом для выявления новых уязвимых мест на поверхности вируса, потенциальных мишеней для его инактивации.

Ранние представления об электрическом характере взаимодействия вирусов с клеткой были предельно упрощенными и сводились к тому, что прикрепительные белки вируса, несущие отрицательный заряд, присоединяются к участкам клеточной стенки, имеющей положительный заряд (Литусов, Устюжанин, 2012). На рис. 1 представлена электрическая модель вируса, которая отражает это упрощенное понимание электрического строения вируса.

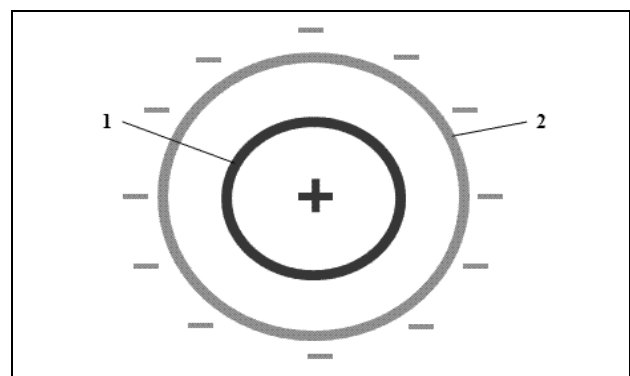


Рис. 1. Упрощенная электрическая модель вируса: 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электрически заряженная оболочка вируса

По мере углубления знаний о вирусах становится понятно, что у разных вирусов есть свои особенности реализации механизма адсорбции и слияния, которые напрямую связаны с индивидуальной картиной распределения электрически заряженных участков на их поверхности.

В работе (Casalino et al., 2020) показано, что поверхность S-белка коронавируса SARS-CoV-2 покрывает гликановый экран. Гликановый щит – это сахарный барьер на шипах, который помогает коронавирусу SARS-CoV-2, во-первых, уклоняться от иммунной системы хозяина, во-вторых, усилить свою инфицирующую активность. Подобно многим другим вирусам, SARS-CoV-2 использует гликановый щит, чтобы маскировать S-белок и препятствовать иммунному ответу хозяина. При этом установлено, что поверхность RBD покрыта гликанами на 62%, а ножка шипа имеет еще большее покрытие – до 90%. Известно, что ножки шипов из-за геометрических особенностей строения поверхности коронавируса почти полностью недоступны для больших молекул, таких как антитела. Гликановое покрытие ножки шипа создает еще больший барьер для больших молекул, в том числе и для олигопептидов. Учет гликанового покрытия на поверхности шипов позволяет разработать правильную противовирусную стратегию. При разработке противовирусных средств важно учитывать все стратегии, которые используют вирусы для уклонения от иммунного ответа хозяина. В этом контексте применение противовирусных микроэлементов для борьбы с вирусами приобретает еще большее значение. Микроэлементы имеют преимущества по сравнению с большими молекулами: им легче преодолевать гликановый барьер, они имеют очень малые размеры и высокую подвижность и могут легко проникать в труднодоступные места поверхности вируса, например, попадать на ножку шипа (Патент UA № 145011..., 2020; Патент UA № 145012..., 2020). Для учета влияния гликанового щита на структуру электрической модели коронавируса необходимы дополнительные сведения о величине электрического заряда гликанов и характере распределения заряда по поверхности.

Несколько групп ученых уже получили новые результаты исследований коронавируса SARS-CoV-2, которые позволяют понять роль электрически заряженных белков вирусов в процессах адсорбции и слияния вируса с клеткой (Qiao, de la Cruz, 2020; Clausen et al., 2020; Yan

et al., 2020). Эти результаты исследований позволяют использовать их для создания электрической модели коронавируса SARS-CoV-2. Соответственно, появляется понимание того, какие у вируса есть уязвимые места и как на них воздействовать для его инактивации.

Так, например, было обнаружено, что на пепломерах SARS-CoV-2 на расстоянии примерно 10 нм от домена RBD находится электрически заряженная область с положительным зарядом, состоящая из трех многоосновных сайтов расщепления. Выявленные положительно заряженные области на пепломерах SARS-CoV-2 вдали от прикрепительных белков домена RBD являются важным открытием в вирусологии (Qiao, de la Cruz, 2020). На рис. 2 условно показано расположение положительно заряженных белков сайтов расщепления на поверхности коронавируса SARS-CoV-2.

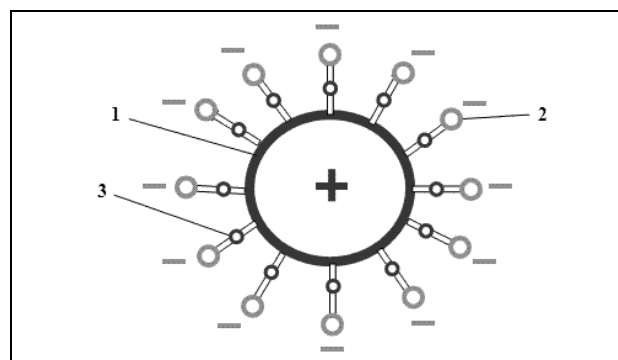


Рис. 2. Расположение электрически заряженных белков на поверхности коронавируса SARS-CoV-2: 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электрически заряженные пепломеры; 3 – положительно заряженные белки сайтов расщепления

В работе (Qiao, de la Cruz, 2020) не приведена величина электрического заряда всей положительно заряженной области на пепломерах, но судя по тому, что синтезированный олигопептид с электрическим зарядом $-3e$ нейтрализовал заряд одного сайта расщепления, можно предположить, что электрический заряд обнаруженной области составляет величину $+9e$. Специально разработанный отрицательно заряженный тетрапептид GluGluLeuGlu, который связывается с одним из трех многоосновных сайтов расщепления, демонстрирует, что положительно заряженные белки многоосновного сайта расщепления являются дополнительным уязвимым местом для вируса и могут служить мишенью для нейтрализации связывания RBD с рецептором клетки. В данном исследовании приведены величины и

знак зарядов рецептора ACE2 и пепломеров вируса. Они имеют отрицательные электрические заряды величиной $-28e$ и $-21e$ соответственно.

В работе (Yan et al., 2020) исследователи определили и подробно описали структуру рецептора ACE2, с которым связывается SARS-CoV-2 для проникновения в клетку. Размеры области, к которой прикрепляется RBD, составляют величину приблизительно 11 нм.

Еще большей новизной оказалось наличие электроположительных участков на поверхности шипа непосредственно на самом RBD SARS-CoV-2, в то время как на RBD SARS-CoV-1 таких участков не обнаружено (Clausen et al., 2020). На рис. 3 условно показано расположение положительно заряженных белков сайтов расщепления и положительно заряженных участков на RBD SARS-CoV-2.

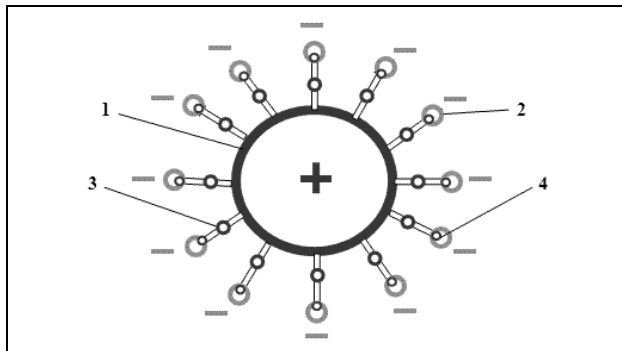


Рис. 3. Расположение электрически заряженных участков на поверхности коронавируса SARS-CoV-2: 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электрически заряженные пепломеры; 3 – положительно заряженные белки сайтов расщепления; 4 – положительно заряженные участки на RBD SARS-CoV-2

Электроположительные участки поверхности на RBD SARS-CoV-2 были выявлены на карте электростатического потенциала. Аминокислотная последовательность RBD S-белка SARS-CoV-2 на 73% идентична RBD SARS-CoV-1, и эти домены очень похожи по структуре. Однако карта электростатического потенциала RBD SARS-CoV-1 не показывает электроположительную поверхность, в то время как у SARS-CoV-2 она наблюдается. В этом отличие в распределении электрических зарядов RBD SARS-CoV-2 и RBD SARS-CoV-1. Исследователи из Калифорнийского университета в Сан-Диего (Clausen et al., 2020) обнаружили, что для связывания SARS-CoV-2 с ACE2 необходим корецептор, запускающий взаимодействие с ACE2, роль которого выполняет гепарансульфат – сильно отрицательно заряженный линейный полисахарид. Приме-

чательно, что эта поверхность примыкает к сайту связывания ACE2, но отделена от него, что позволяет предположить, что один RBD может одновременно связывать как гепарансульфат клеточной поверхности, так и рецептор ACE2 (Clausen et al., 2020). Эти открытия позволяют использовать их для разработки электрической модели коронавируса SARS-CoV-2.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КОРОНАВИРУСА

С учетом вновь открытых электрических особенностей коронавируса (Qiao, de la Cruz, 2020; Clausen et al., 2020; Yan et al., 2020; Casalino et al., 2020), электрическую модель коронавируса SARS-CoV-2 в словесном ее описании можно представить в виде симметричной многослойной сферы с тремя электрически заряженными оболочками и с ядром, имеющим положительный заряд. Оболочки имеют разные знаки и величины электрических зарядов. Первая (наружная) оболочка заряжена отрицательно. Вторая (внутренняя) оболочка заряжена положительно. Она отображает электрические заряды белков на RBD. Третья (внутренняя) оболочка заряжена положительно и находится на расстоянии 10 нм от наружной оболочки. Первая (наружная) оболочка имеет суммарный отрицательный электрический заряд, равный $-21Ne$, где: e – заряд электрона, равный $1,60217662 \times 10^{-19}$ Кл; N – количество пепломеров. Третья (внутренняя) оболочка имеет суммарный положительный электрический заряд, предположительно равный $+9Ne$.

Электрические заряды располагаются на поверхности вируса дискретно в соответствии геометрическим местом расположения пепломеров на поверхности, а электрические поля зарядов непрерывны за счет перекрытия соседних электростатических полей зарядов. Это представлено на графической модели, где каждая оболочка отображает непрерывный характер электрического поля, образованного или электроотрицательными, или электроположительными участками поверхности вируса. Модель отражает наличие электростатических полей групп электрических зарядов на поверхности вируса. В результате вокруг ядра (вокруг +РНК) образуется многослойная полевая рубашка. В таком поле электростатическом одеянии вирус взаимодействует с клеткой. На рис. 4 представлена разработанная электрическая модель коронавируса SARS-CoV-2 (Заявка UA № u2020 07717, 2020).

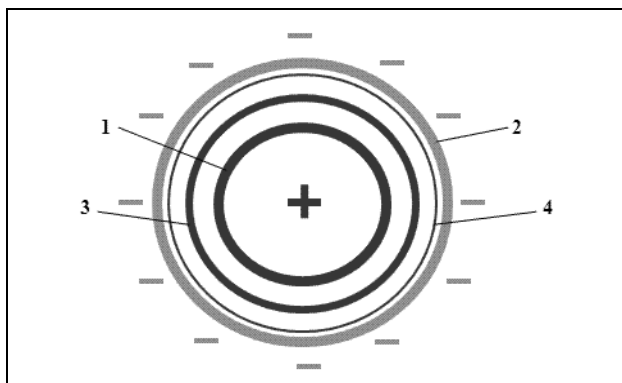


Рис. 4. Электрическая модель коронавируса SARS-CoV-2: 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электроотрицательная внешняя оболочка, отображающая заряды пепломеров; 3 – электроположительная внутренняя оболочка, отображающая положительно заряженные белки сайтов расщепления; 4 – дополнительная электроположительная внутренняя оболочка, отображающая положительно заряженные участки на RBD SARS-CoV-2

Эта электрическая модель коронавируса SARS-CoV-2 имеет дополнительные электроположительные оболочки, отображающие электрические заряды белков сайта расщепления и наличие электроположительных участков поверхности на самом домене RBD (Заявка UA № u2020 07717, 2020). Учет их влияния позволяет выяснить какие электрические токи будут протекать через мембрану при слиянии вируса с клеткой, получить энергетические характеристики вируса, его энергетический потенциал и определить, какие изменения претерпевает этот потенциал при слиянии вируса с клеткой. Электрическая модель коронавируса позволит глубже понять роль и место кулоновских сил в процессах адсорбции и слияния вирусов с клеткой и выявить потенциальные уязвимые места коронавируса. Особый интерес представляют те уязвимые места вируса, на которые можно воздействовать электрически заряженными веществами или электрическим полем. Среди электрически заряженных веществ наибольший интерес в этом плане представляют микроэлементы в низкой степени окисления (Спивак и др., 2020).

При построении электрической модели коронавируса SARS-CoV-2 учтены следующие его особенности, влияющие на кулоновский механизм взаимодействия вируса с клеткой.

1. Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой электрически заряженную биологическую наночастицу размером примерно 120 нм. Вирус имеет длину шипов около 20 нм (Peering under the «hood»..., 2020).

2. Поверхность вируса, разветвленная за счет находящихся на ней шипов, на шипах расположены электрически заряженные участки (Qiao, de la Cruz, 2020; Clausen et al., 2020).

3. Внутри оболочки вируса находится положительно заряженная РНК.

4. Электрические заряды на поверхности распределены определенным, строго фиксированным образом (Qiao, de la Cruz, 2020; Clausen et al., 2020).

Дополнительно, кроме знака электрических зарядов, необходимо знать величины электрических зарядов белков на поверхности вируса и заряд ядра. Необходимо выяснить как изменяется картина распределения электрических зарядов вируса при адсорбции вируса и взаимодействии с ACE2, CD147 и NRP1 (нейропилин-1). Очень важно выяснить, какие изменения претерпевает картина распределения электрических зарядов на поверхности вируса при слиянии его с клеткой.

Для более детальной электрической модели вируса необходимо знать величину электрической емкости вирусной частицы, диэлектрическую проницаемость и проводимость. Их учет требует дополнительных исследований и выходит за рамки данной обзорной статьи.

Известно, что диэлектрические свойства белков капсида и гликопротеинов оболочки значительно влияют на диэлектрические постоянные вирусов и, в конечном счете, на их электрическую емкость, что позволяет применить метод сканирующей зондовой микроскопии (SPM – scanning) для определения электрической емкости вируса. Этот метод ученые уже применяют для обнаружения и идентификации вирусов, используя их различные спектры электрической емкости в качестве уникальных идентификационных признаков (MacCuspie et al., 2008).

Представленная на рис. 4 электрическая модель коронавируса SARS-CoV-2 отображает всего лишь одно из существенных свойств коронавируса – его электрические свойства и, естественно, является упрощенным отображением реального вируса. Модель всегда проще моделируемого объекта – в этом суть моделирования (Волкова и др., 2015).

Дальнейшее уточнение модели должно учитывать электростатическое окружение взаимодействующих объектов, дисперсионные взаимодействия и процессы гидратации. Это требует дополнительного исследования и не рассматривается в данной обзорной статье.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ АДСОРБЦИИ ВИРУСА НА МЕМБРАНЕ КЛЕТКИ

Модельное представление вируса в виде электрически заряженного объекта важно для моделирования процесса адсорбции и для углубленного понимания процесса слияния. Совершенно очевидно, что в процессе взаимодействия вируса с клеткой происходит изменение и «деформация» картины распределения электрических зарядов на поверхности вируса. Под действием кулоновских сил при приближении электрически заряженных участков вируса к электрически заряженным участкам поверхности клетки происходит реальная деформация и перестройка поверхности вируса. Это в первую очередь относится к электрически заряженным пепломерам вируса.

Ученые из Университета науки и технологий имени короля Абдаллы (KAUST) в Саудовской Аравии создали самую точную и современную визуализацию коронавируса – 3D-модель SARS-CoV-2. Диаметр вируса составляет примерно 120 нанометров. Длина пепломеров около 20 нм. Из 3D-модели следует, что пепломеры вируса имеют особенности – они очень тонкие, гибкие и подвижные (Peering under the «hood»..., 2020; Nguyen et al., 2020).

На рис. 5 условно показана перестройка и деформация пепломеров коронавируса под дей-

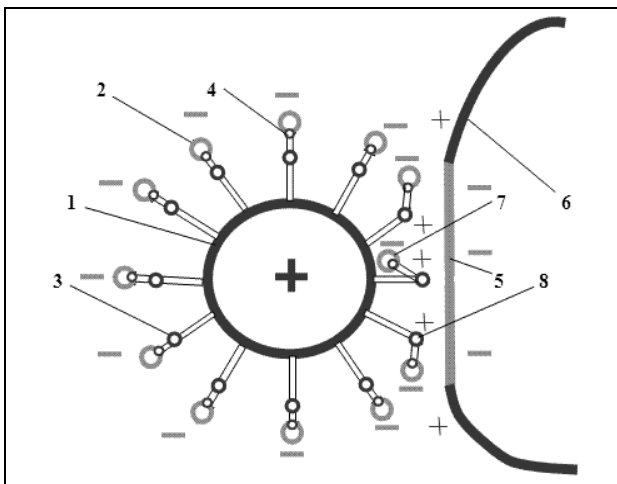


Рис. 5. Перестройка и деформация пепломеров коронавируса под действием электрических сил при адсорбции и взаимодействии с рецептором ACE2: 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электрически заряженные пепломеры; 3 – положительно заряженные белки сайтов расщепления; 4 – положительно заряженные участки на RBD SARS-CoV-2; 5 – электроотрицательный рецептор ACE2; 6 – электроположительная мембрана клетки; 7 – деформированный под действием электрической силы пепломер; 8 – обнажившиеся электроположительные белки сайтов расщепления

ствием электрических сил притяжения и отталкивания при адсорбции и взаимодействии вируса с рецептором ACE2.

Отрицательно заряженный рецептор ACE2 своим электрическим полем отталкивает отрицательно заряженные участки пепломеров и притягивает к себе положительно заряженные белки сайтов расщепления. Пепломеры очень тонкие, гибкие и подвижные, поэтому действие электрических сил приводит к их изгибам и деформациям, что вызывает смещения зарядов в пространстве. Следствием этого является перестройка картины распределения зарядов на поверхности вируса (рис. 5). Концы пепломеров отдаляются от ACE2 и обнажают положительно заряженные участки сайтов расщепления, делая их доступными для электрического поля рецепторов ACE2. Изгибы и деформации пепломеров под действием кулоновских сил отображаются на модели коронавируса соответствующей локальной перестройкой электрических оболочек.

Каждому этапу существования вируса и его взаимодействия с клеткой (этапу, предшествующему адсорбции, этапу адсорбции и этапу слияния) должна соответствовать электрическая модель, учитывающая перестройку оболочек. Одна модель представляет вирус в свободном состоянии и пригодна для моделирования начала процесса адсорбции и для изучения поведения виру-

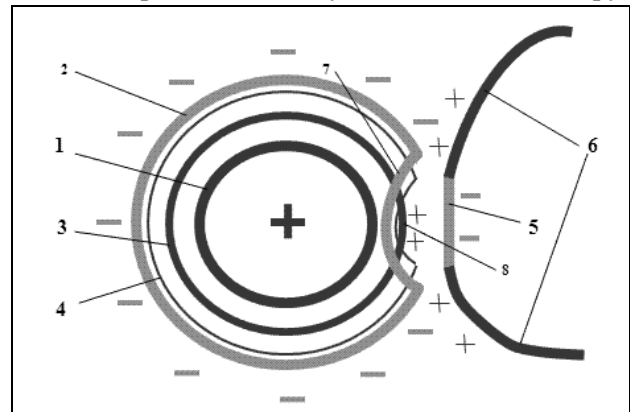


Рис. 6. Локальная перестройка электрических оболочек на модели коронавируса SARS-CoV-2 при адсорбции и взаимодействии с рецептором ACE2: 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электроотрицательная внешняя оболочка, отображающая заряды пепломеров; 3 – электроположительная внутренняя оболочка, отображающая положительно заряженные белки сайтов расщепления; 4 – дополнительная электроположительная внутренняя оболочка, отображающая положительно заряженные участки на RBD SARS-CoV-2; 5 – электроотрицательный рецептор ACE2; 6 – электроположительная мембрана клетки; 7 – деформированный под действием электрической силы участок электроотрицательной внешней оболочки; 8 – обнажившийся участок оболочки белков сайтов расщепления

са в электрических полях, другая – применима к процессу адсорбции. Еще одна модель применима к процессу слияния. Модель вируса в свободном состоянии имеет симметричную форму (рис. 4). В модели, применимой к процессу адсорбции, симметрия будет локально нарушена, поскольку при взаимодействии вируса с клеткой будут происходить изменения в картине электрических зарядов, компенсация зарядов, перестройка электрических полей, что отразится на структуре модели. Локальное нарушение симметрии будет происходить в зоне, приближенной к рецептору ACE2. Один из возможных вариантов локальной перестройки электрических оболочек на модели коронавируса SARS-CoV-2 при его взаимодействии с ACE2 приведен на рис. 6.

Локальное нарушение симметрии электрических оболочек на модели коронавируса происходит только в той зоне на поверхности, которая непосредственно приближена к рецептору ACE2. Это связано с малыми размерами рецептора (порядка 11 нм), а также с тем, что сила кулоновского взаимодействия электрических зарядов обратно пропорциональна квадрату расстояния и наиболее эффективно проявляется на близких расстояниях. Исходя из соотношения размеров вируса (примерно 120 нм) и размеров ACE2 (порядка 11 нм), только незначительная часть пепломеров (около 1%), непосредственно прилегающих к ACE2, взаимодействует с этим рецептором и подвержена деформациям.

Отталкивающая сила, действующая на пепломеры со стороны ACE2, намного меньше силы притяжения других пепломеров к мембране клетки, поскольку количество этих других пепломеров превышает число шипов, расположенных в зоне действия ACE2. Поэтому вирус притягивается и надежно удерживается на поверхности клетки. Отталкивающей силы со стороны ACE2 недостаточно для перемещения и отталкивания всего вируса, ее хватает только для деформации пепломеров, находящихся вблизи рецептора. Кроме рецептора ACE2, мишенями для коронавируса SARS-CoV-2 являются рецепторы CD147 и NRP1 (Wang, 2020; Cantuti-Castelvetri et al., 2020).

Для отображения характера перестройки электрических оболочек при взаимодействии вируса с рецепторами CD147 и NRP1 необходимы дополнительные сведения о знаке и величине электрических зарядов этих рецепторов.

КУЛОНОВСКОЕ СЛИЯНИЕ МЕМБРАН ВИРУСА И КЛЕТКИ

Работы по изучению процесса слияния мембран вируса и клетки активно проводятся длительное время (Фролов, Самсонов, 1999; Максаев и др., 1999; Чизмаджев, 2003). Установлено, что на начальной стадии слияния формируется узкий канал – пора слияния. При слиянии был обнаружен, протекающий через пору слияния емкостной электрический ток. Его изменение во времени отражает расширение поры слияния (Фролов, Самсонов, 1999). Расширенная пора слияния обеспечивает возможность инъекции вирусной РНК в цитоплазму (Максаев и др., 1999). Картину слияния изучали путем отслеживания изменения электрической проводимости мембраны (Чизмаджев, 2003). Несмотря на то, что в этих исследованиях (Фролов, Самсонов, 1999; Максаев и др., 1999; Чизмаджев, 2003) использовались электрические методы, они не привели к полному раскрытию механизма проникновения вируса в клетку. Это можно объяснить отсутствием в те годы электрической модели вируса. В то же время электрическая модель мембраны клетки успешно разработана, и она описана достаточно подробно (Moczydlowski, <https://doctorlib.info/physiology/medical/32.html>).

По данным литературы различают несколько механизмов проникновения вирусов в клетки (Poranen et al. 2002; Marsh, 2006): макропиноцитоз, клатрин-зависимый эндоцитоз, клатрин-независимый эндоцитоз и холестерол-зависимый эндоцитоз, механизм проникновения с помощью образования кавеол и механизм, зависимый от динамина. Мы разрабатываем электрические (кулоновские) механизмы адсорбции вирусов на клеточной мембране и их проникновение в клетки.

На кулоновский механизм взаимодействия вируса с клеткой косвенно указывают лабораторные эксперименты по принудительному электростимулируемому слиянию клеток, которые проводились и проводятся в области клеточной инженерии. При воздействии на клетки внешним электрическим полем происходит активное слияние клеток с сохранением их репродуктивной функции. Электростимулируемое слияние клеток впервые было осуществлено в 1979 г. (Чайлахян и др., 1987). После этого работы по электрослиянию клеток активно продолжались в рамках клеточной инженерии (Черномордик, 1984; Zimmermann, Urnovitz, 1987). К настоящей-

му времени число подобных работ резко увеличилось (Чанг и др., 1992; Смольянинова и др., 2012; Гордиенко и др., 2012; Сингина и др., 2013; Yarmuch et al., 2014). Использование метода электростимулируемого слияния охватывает все новые и новые лаборатории мира (Чанг и др., 1992; Сингина и др., 2013; Yarmuch et al., 2014). Промышленность уже освоила выпуск специального оборудования для этого (Шигимага, 2014). Знания, полученные при исследовании механизма принудительного слияния клеток под действием внешнего электрического поля, могут быть использованы для раскрытия механизма слияния вируса с клеткой, если предположить, что этот механизм реализуется за счет собственного электрического поля вируса.

Электрической модели вируса можно поставить в соответствие эквивалентную электрическую схему. Подробная эквивалентная электрическая схема позволит получить количественные характеристики процесса взаимодействия вируса с клеткой. Уже предпринимались попытки разработки эквивалентной электрической схемы вируса и использования ее для исследования процесса слияния. В качестве эквивалентной электрической схемы было выбрано параллельное включение конденсатора и резистора определенных величин (Фролов, Самсонов, 1999; Максаев и др., 1999; Чизмаджев, 2003). В эквивалентной схеме заряженный конденсатор моделировал электрическую емкость вирусной частицы, а резистор – сопротивление разрядному току. Такая эквивалентная схема является неполной, она значительно уступает более полной эквивалентной схеме электрической модели мембраны клетки (Moczydlowski, <https://doctorlib.info/physiology/medical/32.html>).

Вирус в свободном состоянии – электрически заряженная наночастица. В свободном состоянии вирус больше вещество, чем существо. Вирус на этапе адсорбции – электрически заряженная наночастица, которая уже проявляет свойства биологического объекта. На данных этапах проведения исследований для изучения их поведения нужно иметь электрические модели вирусов. Вирус на этапе слияния – электрически заряженный биологический объект, и его уже нельзя рассматривать как самостоятельную наночастицу. На этом этапе для изучения поведения вирусов необходимо использовать их электрические модели совместно с электрической моделью мембраны клетки. После инъекции вирусной РНК в клетку электрические процессы не прекращаются, и для

их изучения необходимо пользоваться электрической моделью клетки (Moczydlowski, <https://doctorlib.info/physiology/medical/32.html>).

Возможно, слияние вируса с клеткой происходит под действием кулоновских электрических сил, по тому же механизму, как это осуществляется в лабораторных экспериментах по электростимулируемому слиянию клеток, описанных в работах в области клеточной инженерии. Разница может состоять только в том, что в лабораторных технологиях для электрослияния клеток ученые используют внешнее электрическое поле, а вирусу не нужно внешнее поле, у него для этой цели есть собственное электрическое поле, образованное электрическими зарядами белков, которым он успешно пользуется. Есть основания предполагать, что при взаимодействии вируса с клеткой реализуется подобный электрический сценарий. Но это уже сценарий автономного, а не принудительного электрослияния за счет энергии собственных электрических зарядов вируса. Такой сценарий подчиняется законам электростатики.

Раскрытие особенностей кулоновского механизма адсорбции и слияния позволит разработать правильную стратегию противодействия вирусу. Для реализации этой стратегии нужны специальные электрически заряженные вещества. Авторы рассматривают в качестве таких веществ микроэлементы в низкой степени окисления.

КУЛОНОВСКАЯ ИНЖЕКЦИЯ ВИРУСНОЙ РНК В ЦИТОПЛАЗМУ

Основной задачей, которую решает вирус, является доставка вирусного генома и сопутствующих молекул внутрь клетки, чтобы запустить новый цикл размножения. Вирус, имеющий отрицательно заряженные концы пепломеров, притягивается к мембране клетки, имеющей положительный трансмембранный потенциал, и надежно на ней удерживается. Локально, в зоне отрицательно заряженного рецептора ACE2 на пепломеры вируса действует отталкивающая кулоновская сила, которая приводит к их деформации. Эта локальная зона небольшая, ее размер порядка 11 нм (Yan et al., 2020). На модели вируса видно (рис. 6), что перестройка и деформация пепломеров коронавируса под действием электрических сил отталкивания при взаимодействии вируса с рецептором ACE2 резко нарушает локальную симметрию электрических оболочек вируса. Электроотрицательные участки пепло-

меров, за счет их изгиба при отталкивании от ACE2, перемещаются ближе к ядру вируса, а электроположительные участки сайтов расщепления обнажаются и становятся доступными для электрического поля притяжения рецептора ACE2. Такая перестройка поверхности вируса имеет решающее значение, она помогает вирусу за счет электрической силы притяжения максимально сблизиться с мембраной клетки. Это локальное нарушение симметрии создает идеальные условия для выхода РНК за пределы оболочки по направлению к ACE2. Выходу +РНК способствуют приблизившиеся к ней электроотрицательные участки пепломеров и приблизившаяся к ней электроотрицательная поверхность рецептора ACE2. Дополнительное притяжение вируса и его сближение с клеткой создается взаимодействием электроположительных участков белков сайтов расщепления с электроотрицательным рецептором ACE2. Электрическому «прилипанию» вируса к поверхности рецептора ACE2 способствуют обнажившиеся при деформации пепломеров электроположительные участки белков сайтов расщепления и электроположительные участки на RBD.

В результате для +РНК создаются все условия, чтобы она под действием электрических сил притяжения смогла покинуть оболочку вируса. Вся изменившаяся картина расположения положительных и отрицательных зарядов на поверхности вируса (рис. 5 и 6) создает идеальные условия для электрического «втягивания» +РНК в клетку. Таким образом, под действием кулоновской силы притяжения происходит инжекция вирусной РНК в цитоплазму клетки.

Понимание кулоновского механизма инжекции вирусной РНК в цитоплазму позволяет разработать стратегию противодействия вирусу на этом этапе. Для реализации такой стратегии также нужно вести поиск специальных электрически заряженных веществ, не чужеродных для организма.

ТРУДНОДОСТУПНЫЕ УЯЗВИМЫЕ МЕСТА КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2

Существующие противовирусные препараты обычно воздействуют на вирусные ферменты, но те не остаются неизменными, а постоянно меняют свою структуру. Это позволяет вирусу обрести некий иммунитет к лекарству. Более действенной противовирусной стратегией является создание препаратов, воздействующих на белки. Белки можно рассматривать как мишени для

противовирусных препаратов широкого спектра действия. Это молекула или комплекс молекул, принадлежащих вирусу, на который должен действовать препарат, обеспечивая терапевтический эффект. Такая стратегия позволит победить сам вирус. Однако наличие короны у SARS-CoV-2 в виде тонких и длинных шипов делает недоступными многие участки его поверхности, в том числе и потенциальные мишени. Это создает непреодолимые препятствия для приближения к потенциальным мишеням противовирусных веществ, особенно если это крупные молекулы. Участки поверхности на ножках шипов, которые являются потенциальными мишенями для противовирусных средств, недоступны даже для антител естественной защиты организма (Casalino et al., 2020).

Разработанная электрическая модель вируса позволяет рассматривать в качестве потенциальных мишеней для противовирусных средств электрически заряженные участки на поверхности вируса. Это значит, что мишенями могут быть электрически заряженные белки. Мы считаем, что в качестве потенциальных мишеней для противовирусных средств могут выступать любые электрически заряженные участки поверхности вируса. Если будет найден способ изменения, компенсации или нейтрализации электрических зарядов на поверхности вируса, то это позволит управлять его вирулентностью. Соответственно, в качестве противовирусных средств рассматриваются такие вещества, которые имеют или отрицательный, или положительный электрический заряд. Недавно открытые электрически заряженные участки на шипах коронавируса SARS-CoV-2 также обсуждаются как перспективные мишени для противовирусных электрически заряженных веществ (Qiao, de la Cruz, 2020; Clausen et al., 2020).

Можно сформулировать требования к таким противовирусным электрически заряженным веществам. Это должны быть электрически заряженные вещества, для которых геометрические особенности строения короны не являются препятствием для приближения к потенциальным мишеням. Это должны быть нетоксичные вещества. Кроме того, это должны быть электрически заряженные вещества не чужеродные для организма человека. Этим, на первый взгляд, противоречивым требованиям удовлетворяют микроэлементы в низкой степени окисления (Спивак и др., 2020). Воздействие на вирус электрически за-

ряженными микроэлементами, способными изменить или скомпенсировать электрический заряд потенциальных мишеней на шипах коронавируса, лишает вирус способности адсорбироваться на мембране клетки. Микроэлементы в низкой степени окисления могут дополнить арсенал противовирусных средств и стать основой для разработки противовирусных средств нового поколения, механизм действия которых основан на противодействии кулоновскому слиянию вируса с клеткой и на противодействии кулоновской инжекции вирусной РНК в цитоплазму.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ УЯЗВИМЫЕ МЕСТА КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2

Описанная выше электрическая модель коронавируса выявляет уязвимые места коронавируса, чувствительные к электрически заряженным веществам и к электрическому полю. Такими уязвимыми местами коронавируса являются участки поверхности, где располагаются электрически заряженные белки.

Вирус в целом, как электрически заряженная наночастица, чувствителен к действию внешнего (в том числе искусственно созданного) электростатического поля. Внешнее электростатическое поле положительных электрических зарядов или положительно заряженный электрод искусственно созданного внешнего электрического поля будет притягивать вирусные частицы. Поле отрицательных электрических зарядов или отрицательно заряженный электрод искусственно созданного электрического поля будет отталкивать вирусные частицы. Особенно эффективно такое электрическое воздействие на вирусы будет проявляться при их нахождении во взвешенном состоянии в воздухе или в жидкости. Это, например, позволяет применять электрически заряженные аэрозоли для противовирусной обработки помещений. Такие электроаэрозоли способны удерживать в своем составе противовирусные микроэлементы. Катионы антимикробных микроэлементов в составе электроаэрозоля могут стать эффективным средством для противовирусной обработки помещений (Спивак и др., 2020).

Отдельные электрически заряженные участки поверхности вируса также являются уязвимыми местами и являются мишенями для электрически заряженных веществ. Они чувствительны к электрически заряженным частицам, особенно к тем, которые имеют противоположный знак электрического заряда. Такие частицы с противо-

положным знаком электрического заряда компенсируют и нейтрализуют электрические заряды белков и тем самым инактивируют вирус. Этими частицами могут быть катионы микроэлементов, электроны, катионные олигопептиды, анионные олигопептиды. Электрическая модель вируса позволяет целенаправленно подбирать вещества по типу катионных или анионных олигопептидов или электрически заряженных микроэлементов (микроэлементов в низких степенях окисления) для инактивации коронавируса и подавления его адсорбционной способности (Патент UA № 144417..., 2020; Патент UA № 144418..., 2020).

Электроположительные многоосновные сайты расщепления и электроположительные участки поверхности на RBD уязвимы для таких веществ, как отрицательно заряженные олигопептиды или электроны. Эти отрицательно заряженные частицы способны нейтрализовать электрические заряды белков и помешать связыванию вируса с рецептором клетки. Для этого нужны олигопептиды как можно меньшего размера, иначе они не смогут проникнуть к электрически заряженным участкам на ножках шипов вируса. Для электронов не существует препятствий для проникновения к любым участкам поверхности вируса.

Эффективными носителями и поставщиками (донорами) электронов являются микроэлементы в низкой степени окисления. Благодаря малым размерам и высокой подвижности в жидкой среде, микроэлементы способны проникать к тем участкам поверхности вируса, которые недоступны большим молекулам, таким как антитела и олигопептиды (Casalino et al., 2020). Это прежде всего относится к электрически заряженным сайтам расщепления, которые расположены в труднодоступных местах на ножках шипов вируса. Среди множества электрически заряженных веществ, сложно найти альтернативу микроэлементам в плане способности проникать в труднодоступные места на поверхности вируса. Для этой цели могут быть использованы микроэлементы в низкой степени окисления из группы, включающей рений, селен, германий, вольфрам, хром, кобальт, молибден, титан, серебро, золото, платину, палладий, иридий, лантан, неодим, цезий, медь, олово, ванадий, никель, висмут, железо, цинк, марганец, алюминий, йод, бром, серу в форме органических координационных соединений с лимонной кислотой (Спивак и др., 2020).

Электроотрицательные участки поверхности вируса уязвимы для таких веществ как поло-

жительно заряженные олигопептиды или катионы микроэлементов. И в этом случае микроэлементы выгодно отличаются от сложных молекул – олигопептидов как по их размерам и подвижности, так и по стоимости. По сравнению с электрически заряженными сложными молекулами микроэлементы имеют значительно меньшие размеры, более подвижны, дешевле, а самое главное – они не являются для организма чужеродными веществами (Спивак и др., 2020).

На рис. 7 на примере цинка условно показано взаимодействие вируса с цинком в низкой степени окисления. Цинк в низкой степени окисления является донором электронов и содержит один избыточный электрон, который при попадании на положительно заряженные белки пепломеров вируса способен изменить их электрический заряд. После реализации электронно-донорной функции катионы цинка присоединяются к электрически заряженным пепломерам и изменяют их электрический заряд. Такая избирательность обусловлена знаком заряда участков поверхности вируса.

На рис. 8 на примере титана условно показано взаимодействие вируса с титаном в низкой степени окисления. Титан в низкой степени окисления является донором электронов и содержит два избыточных электрона, которые при попадании на положительно заряженные белки пепломеров вируса способны изменить их электрический заряд. После реализации электронно-донорной функции катионы титана присоединяются к электрически заряженным пепломерам и изменяют их электрический заряд. Такая избирательность обусловлена знаком заряда участков поверхности вируса.

На рис. 9 на примере селена условно показано взаимодействие вируса с селеном в низкой степени окисления. Селен в низкой степени окисления является донором электронов и содержит четыре избыточных электрона, которые при присоединении к положительно заряженным белкам пепломеров вируса способны изменить и скомпенсировать их электрический заряд. После реализации своей электронно-донорной функции катионы селена присоединяются к электрически заряженным пепломерам и изменяют их электрический заряд.

На рис. 10 на примере одновалентной меди условно показано взаимодействие вируса с катионами меди в низкой степени окисления. Давно известна высокая противовирусная активность од-

новалентной меди (Патент RU № 2542488, 2015). Медь в низкой степени окисления является донором электронов и содержит один избыточный электрон, который при присоединении к положительно заряженному белку пепломера вируса способен изменить его электрический заряд. Адсорбция большого количества электронов на положительно заряженных белках пепломеров приводит к полной компенсации электрического заряда белков и к подавлению адсорбционной способности вирусов. После реализации своей электронно-донорной функции катионы меди присоединяются к электрически заряженным пепломерам, уменьшают их электрический заряд и подавляют адсорбционную способность вирусов.

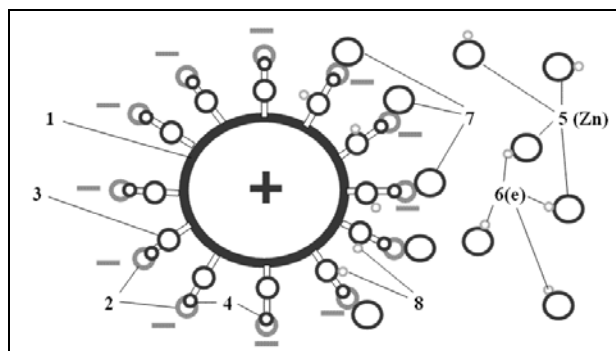


Рис. 7. Проникновение избыточных электронов в труднодоступные электрически заряженные места на поверхности вируса на примере цинка: 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электрически заряженные пепломеры; 3 – положительно заряженные белки сайтов расщепления; 4 – положительно заряженные участки на RBD SARS-CoV-2; 5 – катионы цинка в свободном состоянии; 6 – избыточные электроны; 7 – катионы цинка, адсорбированные на пепломерах; 8 – электроны, адсорбированные на сайтах расщепления

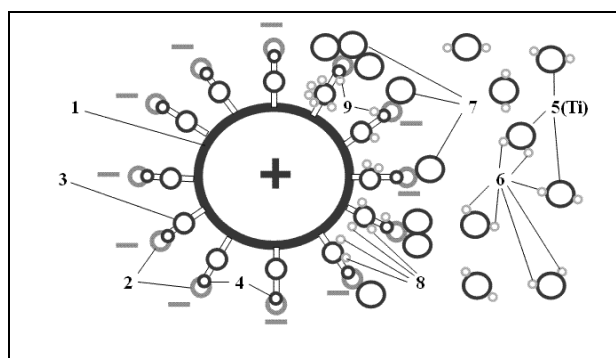


Рис. 8. Проникновение избыточных электронов в труднодоступные электрически заряженные места на поверхности вируса на примере титана: 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электрически заряженные пепломеры; 3 – положительно заряженные белки сайтов расщепления; 4 – положительно заряженные участки на RBD SARS-CoV-2; 5 – катионы титана в свободном состоянии; 6 – избыточные электроны; 7 – катионы титана, адсорбированные на пепломерах; 8 – электроны, адсорбированные на сайтах расщепления; 9 – электроны, адсорбированные на положительно заряженных участках RBD

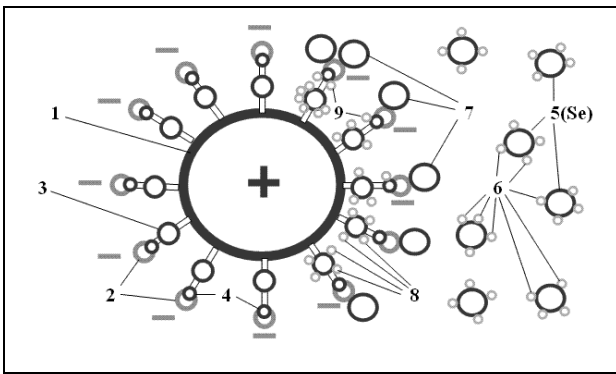


Рис. 9. Проникновение избыточных электронов в труднодоступные электрически заряженные места на поверхности вируса на примере селена. 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электрически заряженные пепломеры; 3 – положительно заряженные белки сайтов расщепления; 4 – положительно заряженные участки на RBD SARS-CoV-2; 5 – катионы селена в свободном состоянии; 6 – избыточные электроны; 7 – катионы селена, адсорбированные на пепломерах; 8 – электроны, адсорбированные на сайтах расщепления; 9 – электроны, адсорбированные на положительно заряженных участках RBD

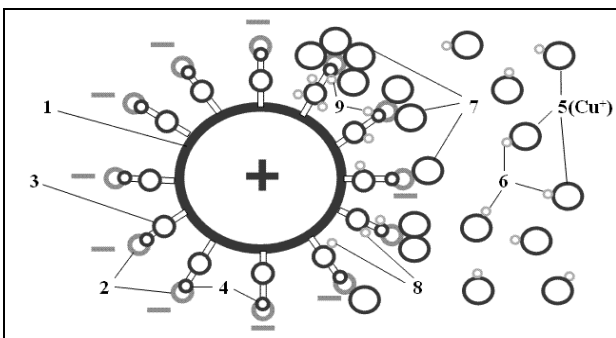


Рис. 10. Проникновение избыточных электронов в труднодоступные электрически заряженные места на поверхности вируса на примере одновалентной меди: 1 – электрически заряженная +РНК вируса; 2 – электрически заряженные пепломеры; 3 – положительно заряженные белки сайтов расщепления; 4 – положительно заряженные участки на RBD SARS-CoV-2; 5 – катионы одновалентной меди в свободном состоянии; 6 – избыточные электроны; 7 – катионы меди, адсорбированные на пепломерах; 8 – электроны, адсорбированные на сайтах расщепления; 9 – электроны, адсорбированные на положительно заряженных участках RBD.

НА ПУТИ К МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЭЛЕКТРОВИРУСОЛОГИИ

История развития науки показывает, что наиболее прорывные открытия совершаются на стыках нескольких наук. Особенно это проявилось при применении физических методов в биологии и медицине, в частности использовании в биологии и в медицине учения об электричестве. В тех науках, которые, на первый взгляд, никакого отношения к электричеству не имели, этот подход позволял получать выдающиеся резуль-

таты. Электрические эксперименты врача Луиджи Гальвани с биологическими объектами дали старт и привели к появлению новых направлений в биологии и химии. Появилась электрохимия как раздел химии, изучающий электрические явления. Сформировалась новая наука – электрофизиология как раздел физиологии, изучающий электрические явления в организме. Опыты по исследованию электрических характеристик клеток были проделаны на бесчисленном множестве клеток. Оказалось, что все клетки имеют электрический заряд и что заряд мембраны является неотъемлемым атрибутом их жизни. Пока клетка жива, у нее есть электрический заряд.

В основе возникновения биопотенциалов лежат электрические свойства клеточных мембран. Мембранная гипотеза возникновения электричества в клетках была впервые изложена в книге немецкого физиолога Юлиуса Бернштейна «Электробиология» (Bernstein, 1912), где автор теоретически раскрыл главную тайну живого электричества – биохимические механизмы возникновения заряда клетки. Данная гипотеза была подтверждена в экспериментах Эндрю Хаксли, за что он был удостоен в 1963 г. Нобелевской премии.

В 1957 г. был открыт натрий-калиевый насос, который работает с электрически заряженными частицами – катионами натрия и калия. Открытие натрий-калиевого насоса, благодаря которому электрический градиент эффективно работает против градиента концентрации, окончательно убедило ученых в фундаментальности электрических явлений в живых организмах и узаконило электрический подход к изучению живых организмов (Poulsen et al., 2010).

Понимание того, что электрические явления в живых организмах имеют фундаментальный статус, привело к резкому росту научных работ в этом направлении. Достижения физики стали широко применяться в биологии для изучения живого. Настоящим научным прорывом явилась разработка электрической модели мембраны живой клетки (Moczydlowski, <https://doctorlib.info/physiology/medical/32.html>). В результате на смену малообоснованным предположениям и механистическим объяснениям, которые господствовали в физиологии, пришли научно-обоснованные теории и появилась новая наука – электрофизиология. В электрофизиологии сделано много научных открытий, в этой области присуждено семь Нобелевских премий (Семячкина-Глушковская, 2010).

Широкое проявление электрических свойств в живых системах указывает на то, что это не частные проявления, а фундаментальное свойство организации живых систем. Электрические поля живых организмов получили название биоэлектрических полей, хотя они не отличаются от физических полей других источников. (Пономарев, Мищенко, 2005).

Подобная тенденция по использованию теорий, методов и средств смежных наук, которая ранее наблюдалась в физиологии, повторяется в настоящее время в вирусологии. В области вирусологии в последнее время значительно увеличилось количество опубликованных работ по исследованию электрических особенностей строения вирусов с привлечением законов электростатики.

На электрический механизм адсорбции вирусов указывал В.М. Жданов в своей книге еще в 1964 г. (Жданов, 1964). Зарубежные публикации также свидетельствуют, что функциональная активность вирусов на этапе взаимодействия и проникновения в клетку обусловлена силами электростатической природы и что вирусные частицы в физико-химическом плане представляют собой микроаккумуляторы электрической энергии, обладающие суммарным электрическим зарядом определенной величины и полярности. Например, Р.Р. Рюкерт назвал один из разделов книги по вирусологии «Электрическая природа этапа присоединения вируса». В этом разделе, описывая адсорбцию вируса, автор отмечает, что электростатическое притяжение играет ключевую роль в обеспечении адсорбции вирусных частиц (Рюкерт, 1989).

Такой же подход с использованием учения об электричестве в период 1999–2003 гг. был применен при исследовании процесса слияния. В этот период активно исследовался механизм кулоновского слияния электрически заряженных мембран вируса и клетки (Фролов, Самсонов, 1999; Максаев и др., 1999; Чизмаджев, 2003).

В последнее время наблюдается резкий рост исследований по изучению электрических свойств вирусов и по выявлению электрически заряженных белков на поверхности вирионов (Michen, Graule, 2010; Архипенко и др., 2019; Qiao, de la Cruz, 2020; Clausen et al., 2020; Yan et al., 2020). В работе (Qiao, Cruz, 2020) сделано важное открытие: на пепломерах SARS-CoV-2 выявлена электрически заряженная область с положительным зарядом. В работе (Clausen et al., 2020) сообщается об открытии электроположительных участков на

поверхности шипа непосредственно на самом RBD SARS-CoV-2. В работе (Yan et al., 2020) подробно описана структура электрически заряженного рецептора ACE2. В работе (Michen, Graule, 2010) проведены исследования поверхностного электрического заряда вирусов, а также определены изоэлектрические точки вирионов с различным типом симметрии. Отмечается, что при нейтральных значениях pH вирусы обладают суммарным отрицательным поверхностным зарядом.

В работе (Архипенко и др., 2019) показано, что распределение электрического заряда на поверхности вирусов влияет на механизм сборки вирусных частиц и развития инфекции. С целью изучения распределения электрического заряда на поверхности вирусов исследователи привлекают достижения нанотехнологий с использованием положительно заряженных магнитных наночастиц. Отмечается, что существует прямая зависимость между распределением зарядов на поверхности вирусной частицы и ее способностью к трансляции геномной РНК в составе вириона (Архипенко и др., 2019). Появились работы, описывающие особенности формирования поверхностного заряда у икосаэдрических вирусов (Javidpour et al., 2013; Lošdorfer Božič, Podgornik, 2017; Carrillo et al., 2018).

Анализ этих и других публикаций приводит к выводу, что такой широкий диапазон электрически зависимого поведения вирусов, начиная от кулоновского механизма адсорбции и кулоновского слияния мембран вируса и клетки до кулоновской инъекции вирусной РНК в цитоплазму и влияния электростатики на процесс самосборки вирионов, указывает на то, что электрические свойства являются фундаментальными свойствами вирусов. Явно обозначившаяся тенденция «электрического» подхода в исследованиях вирусов задает новый вектор в молекулярной вирусологии и этот вектор имеет направление на *электровирусологию*. Становится очевидным, что будущее вирусологии – это *молекулярная электровирусология*. Пока еще в вирусологии такого термина нет, но «электрические» тенденции в развитии этой науки уже подготовили почву для его появления.

Электрофизиологии явно «повезло», что ее предшественница – физиология начиналась с изучения влияния электричества на живые объекты. Луиджи Гальвани мог наблюдать воочию «подергивание лапки» при протекании электрического тока, поскольку он имел дело с макрообъектами.

Для электровирусологии ситуация намного сложнее. «Подергивание» наноразмерных пепломеров от действия электрических зарядов невозможно увидеть даже в электронный микроскоп. На фоне впечатляющих успехов от применения электрических методов в электрофизиологии их применение в вирусологии в настоящее время выглядит совсем скромно. Очевидно, только сверхмалыми наноразмерами вирусов и ограниченными техническими возможностями для изучения электрических свойств вирусов можно объяснить такое медленное освоение и использование электрических методов в вирусологии.

Полученные в последнее время знания, которые касаются электрического строения вирусов, а также роли электростатики при адсорбции, слиянии, кулоновской инъекции РНК и при самосборке вирионов, подчиняющиеся закону Кулона, ставят на повестку дня вопрос о пересмотре роли и места электрических взаимодействий в вирусологии и придания им фундаментального статуса. Исследования последних лет показывают, что электрические свойства вирусов – это не частные проявления, а фундаментальный принцип их организации. Электрические заряды несут на себе белки, которые формируют структуру вируса. Отсюда следует вывод, что наряду с морфологической структурой у вирусов существует еще одна, пока еще не изученная структура, – *электрическая структура вириона*, которая проявляется при взаимодействии с клеткой электрическими полями, кулоновскими силами и токами. Между морфологической и электрической структурами существует очень большая корреляция. Это прежде всего связано с тем, что электрические заряды непосредственно порождены теми же элементами, которые задают морфологическую структуру вирусов. Поэтому морфологическая структура в глазах исследователя часто «маскирует» более фундаментальную электрическую структуру. Учета особенностей только одной морфологической структуры без учета влияния электрической структуры явно недостаточно для объяснения свойств вирусов.

Исследования последних лет указывают на фундаментальный статус электрических свойств вирусов. Возведение электрических особенностей строения вирусов в разряд фундаментальных свойств вирусов и отношение к электрической структуре вируса как к структуре, имеющей фундаментальный статус, создадут почву для

становления новой науки – молекулярной электровирусологии.

Электровирусология должна объединить в себе несколько наук – вирусологию, биофизику, электрофизиологию, квантовую биофизику и нанотехнологии. Дальнейшее объединение электровирусологии и биоэлементологии позволит раскрыть и обосновать механизм противовирусного действия микроэлементов и способно привести к созданию противовирусных средств нового поколения безопасных для человека.

Как отмечают в своей книге А.П. Пономарев и В.А. Мищенко, совершенно очевидно, что вирусы, обладающие свойством живого только в потенциале, для поддержания своей специфической молекулярной структуры должны сохранять распределение электрически заряженных группировок. Стратегия борьбы с вирусами может основываться на дестабилизации электрической компоненты в структуре вирионов, путем воздействия на электрически заряженные вирусные белки, следствием чего станет частичная или полная утрата вирусом его биологических свойств (Пономарев, Мищенко, 2005). Здесь весомую роль могут сыграть микроэлементы в низкой степени окисления (Спивак и др., 2020).

ОБНАРУЖЕНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ ПО ИХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ

Для эффективного контроля и лечения вирусных инфекций крайне желателен быстрый метод идентификации вируса (в течение минут). Идентификация вирусов до сих пор проводится на основе морфологии вирусных частиц, вирусного белка и/или обнаружения нуклеиновых кислот (Fauquet, 2008).

Электрическая модель вируса позволяет разрабатывать электрические экспресс-методы для обнаружения и идентификации вирусов. Разным типам вируса можно поставить в соответствие свои «сигнатуры» в виде совокупности их электрических параметров, например, на основе электрической емкости и диэлектрической проницаемости. Исходя из геометрических особенностей строения коронавируса SARS-CoV-2, можно предположить, что величина его электрической емкости может составлять величину порядка $(2-8) \times 10^{-10}$ мкФ. Для определения величины диэлектрической проницаемости и проводимости (электрического сопротивления) необхо-

димо проводить специальные исследования. Емкость зависит от геометрических особенностей строения вируса. Следовательно, любое отличие вирусной электрической емкости в первую очередь связано с различием строения вирусной частицы.

Диэлектрическая проницаемость напрямую связана с составом белков вирусных частиц. Каждый тип вируса уникален по своему строению и по своему собственному составу белков и нуклеиновых кислот, что отражается на величине его емкости и диэлектрической проницаемости. Дополнительными электрическими параметрами для «сигнатуры» вируса являются количество электрически заряженных оболочек на его модели и величины электрических зарядов оболочек. Таким образом, электрические характеристики можно использовать для обнаружения и идентификации типа вируса (Al Ahmad et al., 2015).

Измерение электрических параметров вируса позволяет применять современные электронные методы для обнаружения и количественной оценки вирусов. Электрические измерения позволяют быстро (в течение нескольких минут) проводить количественную оценку и определять тип тестируемого вируса (Al Ahmad et al., 2014). Для обнаружения и идентификации вирусов предложено использовать современные биосенсоры. Когда электрически заряженная наночастица-вирус связывается с поверхностью биосенсора, она своим электрическим полем изменяет заряд канала биосенсора, что позволяет осуществить электрическое обнаружение вирусов (Kim et al., 2014). Разработан метод, который позволяет осуществить прямое электрическое обнаружение одиночных вирусных частиц в режиме реального времени с высокой селективностью. Механизм обнаружения вируса основан на полевом эффекте – на обнаружении и регистрации электрических зарядов белков вируса (Patolsky et al., 2004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электрические свойства вирусов – это не частные проявления их морфологической структуры, а фундаментальный принцип их организации. Электрическая модель коронавируса позволяет выявлять новые уязвимые места коронавиру-

са. Предложено рассматривать в качестве мишени для противовирусных средств электрически заряженные белки на поверхности вируса. Это дает возможность выбрать правильную стратегию борьбы с вирусом и дает подсказку, какие электрически заряженные вещества можно применять для инактивации вирусов и для снижения их адсорбционной активности. Здесь трудно переоценить роль микроэлементов, поскольку многие места на поверхности коронавируса, которые являются потенциальными мишенями, легко доступны для микроэлементов и недоступны для больших молекул (Casalino et al., 2020).

Микроэлементы являются наиболее эффективными электрически заряженными веществами, влияющими на активность вируса, поскольку очень удачно совмещаются электрические особенности, свойственные вирусам, и электрические возможности микроэлементов, в том числе микроэлементов в низкой степени окисления. По сравнению с большими молекулами, например с электрически заряженными олигопептидами, они имеют меньшие размеры, более подвижны, способны проникать в труднодоступные места на поверхности вируса и не являются для организма чужеродными веществами. Уникальность микроэлементов в низкой степени окисления состоит в том, что они одновременно могут быть и антиоксидантами, и противовирусными веществами, и катализаторами биохимических процессов. Такое совмещение трех функций делает их незаменимыми компонентами субстанций для производства лекарственных препаратов медицинского и ветеринарного назначения.

Механизм противовирусного действия микроэлементов основан на противодействии электростатическому кулоновскому взаимодействию вируса с клеткой путем компенсации, нейтрализации и изменения электрического заряда на поверхности вируса. Действие микроэлементов не направлено на уничтожение вируса, но они своими электрическими зарядами не дают возможности вирусам реализовывать их важнейшие природные функции адсорбции и слияния с клеткой. Антисептики на основе микроэлементов могут использоваться как профилактические средства защиты организма от инфекции COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Архипенко М.В., Никитин Н.А., Баранов О.А., Евтушенко Е.А., Атабеков И.Г., Карпова О.В. Картирование заряда на поверхности вирионов и вирусоподобных частиц вирусов растений со спиральной структурой. *Acta Naturae*. 2019; 11(4(43)): 73–78.
[Arhipenko M.V., Nikitin N.A., Baranov O.A., Evtushenko E.A., Atabekov I.G., Karpova O.V. Kartirovanie zaryada na poverkhnosti virionov i virusopodobnyh chastic virusov rastenij so spiral'noj strukturoj. *Acta Naturae*. 2019; 11(4(43)): 73–78 (In Russ.)]

Волкова В.Н., Горелова Г.В., Козлов В.Н. Моделирование систем и процессов. М.: Изд-во «Юрайт». 2015; 449 с.

[Volkova V.N., Gorelova G.V., Kozlov V.N. Modelirovanie sistem i processov. M.: Izd-vo «Yurajt». 2015; 449 s. (In Russ.)]

Гордиенко Е.А., Смольянинова Е.И., Стриха О.А. Электрический пробой клетки: теоретический анализ и практическое применение. Проблемы криобиологии. 2012; 22(3): 237.

[Gordienko E.A., Smol'yaninova E.I., Striha O.A. Elektricheskij proboj kletki: teoreticheskij analiz i prakticheskoe primeneniye. Problemy kriobiologii. 2012; 22(3): 237. (In Russ.)]

Гребенкина Н.С., Контаров Н.А., Юминова Н.В. Изучение степени гидратации нейраминидазы вируса гриппа. Инфекция и иммунитет. 2017; 7(4): 405–408. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-405-408>.

[Grebekina N.S., Kontarov N.A., Yuminova N.V. Izuchenie stepeni gidratatsii nejraminidazy virusa grippa. Infekciya i immunitet. 2017; 7(4): 405–408. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-405-408>. (In Russ.)]

Жданов В.М. По следам невидимок: Биохимия раскрывает тайны вирусов. М.: Знание, 1964; 32 с.

[Zhdanov V.M. Po sledam nevidimok: Biohimiya raskryvaet tajny virusov. M.: Znanie, 1964; 32 s. (In Russ.)]

Заявка UA № u2020 07717. Электрическая модель коронавируса SARS-CoV-2. МПК А61К 31/00. 08.12.2020.

[Zayavka UA № u2020 07717. Elektricheskaya model' koronavirusa SARS-CoV-2. MPK A61K 31/00. 08.12.2020. (In Russ.)]

Как создать 3D-модель вируса человека. Часть первая: сбор и анализ научных данных. Блог компании Visual Science / Хабр. 2014. <https://habr.com/ru/company/visual-science/blog/222819/>

[Kak sozdat' 3D-model' virusa cheloveka. CHast' pervaya: sbor i analiz nauchnyh dannyh. Blog kompanii Visual Science. Habr. 2014. <https://habr.com/ru/company/visual-science/blog/222819/> (In Russ.)]

Литусов Н. В., Устюжанин А. В. Структура и репродукция вирусов. Иллюстрированное учеб. пособие. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2012; 29 с.

[Litusov N. V., Ustyuzhanin A. V. Struktura i reprodukcija virusov. Ilyustrirovannoe ucheb. posobie. Ekaterinburg: Izd-vo UGMA, 2012; 29 s. (In Russ.)]

Максаев Г.И., Самсонов А.В., Фролов В.А. Исследование ранних стадий слияния оболочечного вируса с БЛМ. II съезд биофизиков России. Тезисы. М., 1999. (Раздел 7: Биофизика мембран).

[Maksaev G.I., Samsonov A.V., Frolov V.A. Issledovanie rannih stadij sliyaniya obolochechnogo virusa s BLM. II s'ezd biofizikov Rossii. Tezisy. M., 1999. (Razdel 7: Biofizika membran). (In Russ.)]

Патент UA № 144417. МПК А61К 31/00. Опубл. 25.09.2020, бюл. № 18.

[Patent UA № 144417. MPK A61K 31/00. Opubl. 25.09.2020, byul. № 18. (In Russ.)]

Патент UA № 144418. МПК А61К 31/00. Опубл. 25.09.2020, бюл. № 18.

[Patent UA № 144418. MPK A61K 31/00. Opubl. 25.09.2020, byul. № 18. (In Russ.)]

Патент UA № 145011. МПК А61К 31/00. Опубл. 10.11.2020, бюл. № 21.

[Patent UA № 145011. MPK A61K 31/00. Opubl. 10.11.2020, byul. № 21. (In Russ.)]

Патент UA № 145012. МПК А61К 31/35. Опубл. 10.11.2020, бюл. № 21.

[Patent UA № 145012. MPK A61K 31/35. Opubl. 10.11.2020, byul. № 21. (In Russ.)]

Патент RU № 2542488. Противовирусное средство. МПК А61К 33/18. Опубл.: 20.02.2015. Бюл. № 5. Конвенционный приоритет: 03.09.2008 JP 2008-226450.

[Patent RU № 2542488. Protivovirusnoye sredstvo. MPK A61K 33/18. Opubl.: 20.02.2015. Byul. № 5. Konvencionnyj prioritet: 03.09.2008 JP 2008-226450 (In Russ.)]

Пономарев А.П., Мищенко В.А. Электронная микроскопия вирусов животных и некоторых условно-патогенных микроорганизмов. Владимир, 2005; 160 с.

[Ponomarev A.P., Mishchenko V.A. Elektronnaya mikroskopiya virusov zhiivotnyh i nekotoryh uslovno-patogennyh mikroorganizmov. Vladimir, 2005; 160 s. (In Russ.)]

Рюкерт Р. Р. Электрическая природа этапа присоединения вируса. В книге: Вирусология. В 3-х т. Т. 2. Пер. с англ. под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. М.: Мир, 1989; 496 с.

[Ryukert R. R. Elektricheskaya priroda etapa prisoedineniya virusa. V knige: Virusologiya. V 3-h t. T. 2. Per. s angl. pod red. B. Fildsa, D. Najpa. M.: Mir, 1989; 496 s. (In Russ.)]

Семьякина-Глушковская О.В. Загадки природы: живое электричество. Наука и жизнь. 2010; 9.

[Semyachkina-Glushkovskaya O.V. Zagadki prirody: zhivoe elektrichestvo. Nauka i zhizn'. 2010; 9. (In Russ.)]

Сингина Г.Н., Лопухов А.В., Зиновьева Н.А., Шапканова Е.В., Пузик А.А. Оптимизация параметров энуклеации и слияния ооцита с соматической клеткой при получении клонированных эмбрионов млекопитающих. Сельскохозяйственная биология. 2013; 2: 46–51.

[Singina G.N., Lopuhov A.V., Zinov'eva N.A., Shapkanova E.V., Puzik A.A. Optimizaciya parametrov enukleacii i sliya-niya oocita s somaticheskoy kletkoj pri poluchenii klonirovannyh embrionov mlekopitayushchih. Sel'skohozyajstvennaya biolo-giya. 2013; 2: 46–51. (In Russ.)]

Смольянинова Е.И., Стриха О.А., Шигимага В.А. и др. Влияние различных этапов криоконсервирования методом витрификации на морфофункциональные и электрические параметры ранних эмбрионов мыши. Проблемы криобиологии. 2012; 22(3): 275.

[Smol'yaninova E.I., Striha O.A., SHigimaga V.A. i dr. Vliyanie razlichnyh etapov kriokonservirovaniya metodom vit-rifikacii na morfofunkcional'nye i elektricheskie parametry rannih embrionov myshi. Problemy kriobiologii. 2012; 22(3): 275. (In Russ.)]

Спивак Н.Я., Каплуненко В.Г., Косинов Н.В., Скальный А.В. Противовирусная, антиоксидантная и каталитическая активность микроэлементов в низкой степени окисления. Микроэлементы в медицине. 2020; 21(3): 3–23.

[Spivak N.Y.A., Kaplunenko V.G., Kosinov N.V., Skalny A.V. Protivovirusnaya, antioksidantnaya i kataliticheskaya aktivnost' mikroelementov v nizkoj stepeni okisleniya. Mikroelementy v medicine. 2020; 21(3): 3–23. (In Russ.)]

Фролов В.А., Самсонов А.В. Исследование начальной стадии взаимодействия белка слияния вируса гриппа с мембраной-мишенью. II съезд биофизиков России. Тезисы. М., 1999. (Раздел 7: Биофизика мембран).

[Frolov V.A., Samsonov A.V. Issledovanie nachal'noj stadii vzaimodejstviya belka sliyaniya virusa grippa s membranoj-mishen'yu. II s'ezd biofizikov Rossii. Tezisy. M., 1999. (Razdel 7: Biofizika membran). (In Russ.)]

Чайлахян Л.М., Вепринцев Б.Н., Свиридова Т.А., Никитин В.А. Электростимулируемое слияние клеток в клеточной инженерии. Биофизика. 1987; XXXII(5).

[Chajlahyan L.M., Veprincev B.N., Sviridova T.A., Nikitin V.A. Elektrostimuliruemoe sliyanie kletok v kletochnoj in-zhenerii. Biofizika/ 1987; XXXII(5) (In Russ.)]

Чанг Д.К., Сауэрс А.Э., Часси Б. и Сондерс Дж.А. (ред.). Руководство по электропорации и электрослиянию. Сан-Диего: Academic Press. 1992. ISBN 1299193528. OCLC 817706277.

[Chang D.K., Sauer A.E., Chassi B. i Sonders Dzh. A. (red.). Rukovodstvo po elektroporacii i elektrosliyaniiyu. San-Diego: Academic Press. 1992. ISBN 1299193528. OCLC 817706277. (In Russ.)]

Черномордик Л.В. Электростимулируемое слияние клеток. Успехи современной биологии. 1984; 98(3(6)):395–408.

[Chernomordik L.V. Elektrostimuliruemoe sliyanie kletok. Uspekhi sovremennoj. biologii. 1984; 98(3(6)):395–408. (In Russ.)]

Чизмадзе Ю.А. Как вирус проникает в клетку. Природа. 2003; 4.

[Chizmadzhev Yu.A. Kak virus pronikaet v kletku. Priroda. 2003; 4. (In Russ.)]

Шигимага В.О. Біотехнічний комплекс імпульсної кондуктометрії і електроманіпуляції з клітинами тварин: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора техн. наук: спец. 05.11.17 «Біологічні та медичні прилади і системи». Харків, 2014. 36 с.

[Shigimaga V.A. Biotekhnicheskij kompleks impul'snoj konduktometrii i elektromanipulyacii s kletkami zhyvotnyh: avtoref. dis. na soiskanie nauk. stepeni doktora tekhn. nauk: spec. 05.11.17 «Biologicheskie i medicinskie pribory i sistemy». Har'kov, 2014. 36 s. (In Ukr.)]

Ahmad M., Mustafa F., Ali L., et al. Label-free capacitance-based identification of viruses. Sci. Rep. 2015; <https://doi.org/10.1038/srep09809>.

Al Ahmad M., Mustafa F., Ali L.M., Rizvi T.A. Virus detection and quantification using electrical parameters. 2014; Sci. Rep. 2008; 4:6831; doi: 10.1038/srep06831.

Baofu Qiao, Monica Olvera de la Cruz. Enhanced Binding of SARS-CoV-2 Spike Protein to Receptor by Distal Polybasic Cleavage Sites. ACSNano 2020; 14: 10616–10623

Bernstein J. Elektrobiologie. Braunschweig, 1912.

Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science. 2020. doi: 10.1126/science.abd2985.

Carrillo P.J., Hervás M., Rodríguez-Huete A., Pérez R., Mateu M.G. Sci. Rep. 2018; 8(1).

Carrillo P.J.P., Hervás M., Rodríguez-Huete A. et al. Systematic analysis of biological roles of charged amino acid residues located throughout the structured inner wall of a virus capsid. Sci. Rep. 2018; 8: 9543. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27749-8>.

Casalino L., Gaieb Z., Goldsmith J.A., Hjorth C.K., et al. Beyond shielding: the roles of glycans in SARS-COV-2 spike protein. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.11.146522>.

Clausen T.M., Sandoval D.R., Spliid C.B., et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. Cell. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.033>.

Yarmuch M.L., Golberg A., Serša G., et al. Electroporation – based technologies for medicine: principles, applications, and challenges. Ann. Rev. Biomed. Eng. 2014; 16: 295–320.

Fauquet C.M. Taxonomy. Classification and nomenclature of viruses. In: Encyclopedia of Virology (Third Edition) Academic Press, 2008.

Garmann R.F., Comas-Garcia M., Koay M.S., Cornelissen J.J., Knobler C.M., Gelbart W.M. Role of electrostatics in the assembly pathway of a single-stranded rna virus. J. Virol. 2014; 88(18): 10472–10479. doi: 10.1128/JVI.01044-14. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24965458; PMCID: PMC4178897.

Javidpour L., Lošdorfer Božič A., Naji A., Podgornik R. J. Chem. Phys. 2013; 139(15).

Kim J.Y. Ahn J.H., Moon D.I., Park T.J., Lee S.Y., Choi Y.K. Multiplex electrical detection of avian influenza and human immunodeficiency virus with an underlap-embedded silicon nanowire field-effect transistor. Biosens Bioelectron. 2014; 55: 162–167. doi: 10.1016/j.bios.2013.12.014.

Lošdorfer Božič A., Podgornik R. J. Physics: Condensed Matter. 2017; 30(2).

- MacCusprie R.I., Nuraje N., Lee S.Y., Runge A., Matsui H. Comparison of electrical properties of viruses studied by ac capacitance scanning probe microscopy. *J. Am. Chem.* 2008; 130(3):887–891. doi: 10.1021/ja075244z.
- Marsh M., Helenius A. Virus entry: open sesame. *Cell.* 2006; 124: 729–740.
- Maurer M., Oostenbrink Ch. Water in protein hydration and ligand recognition. *J. of Molecular Recognition.* 2019; 32(12): e2810. <https://doi.org/10.1002/jmr.2810>.
- Michen B., Graule T. *J. Appl. Microbiol.* 2010; 109(2): 388–397.
- Moczydlowski E.G. Electrical model of a cell membrane. *Medical Physiology*, 3rd Edition; <https://doctorlib.info/physiology/medical/32.html>.
- Nguyen N., Strnad O., Klein T., Luo D., Alharbi R., Wonka P., Maritan M., Mindek P., Autin L., Goodsell D.S., Viola I. Modeling in the time of COVID-19: Statistical and rule-based Mesoscale models. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics arXiv:* 2005.01804 (2020).
- Patolsky F., Zheng G., Hayden O., Lakadamyali M., Zhuang X., Lieber C.M. Electrical detection of single viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA).* 2004; 101: 14017–14022. doi: 10.1073/pnas.0406159101.
- Peering under the «hood» of SARS-CoV-2. 2020. Nov 5. King Abdullah University of Science & Technology (Kaust); <https://discovery.kaust.edu.sa/en/article/991/peering-under-the-%22hood%22-of-sars-cov-2>.
- Poranen M.M., Daugelavicius R., Bamford D.H. Common principles in viral entry. *Annu. Rev. Microbiol.* 2002; 56: 521–538.
- Poulsen H., Khandelia H., Morth J.P., Bublitz, Mouritsen O.G., Egebjerg J., Nissen P. Neurological disease mutations compromise a C-terminal ion M. pathway in the Na⁺/K⁺-ATPase. *Nature.* 02 September 2010; 467:99–102.
- Walls A., Tortorici M., Bosch B.J., et al. Cryo-electron microscopy structure of a coronavirus spike glycoprotein trimer. *Nature.* 2016; 531: 114–117. <https://doi.org/10.1038/nature16988>.
- Wang K. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1.full>.
- Yan R., Zhang Yu., Li Ya., Lu Xia, Guo Yi., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367: 1444–1448.
- Zimmermann U., Urnovitz H.B. Principles of electrofusion and electroporation. *Methods Enzymol.* 1987; 151:194–221.

VULNERABLE ELECTRICALLY CHARGED SARS-COV-2 POINTS, ELECTRIC MODEL OF THE VIRUS AND ROLE OF TRACE ELEMENTS IN ITS INACTIVATION

V.G. Kaplunenko¹, N.V. Kosinov¹, A.V. Skalny^{2,3}

¹ Nanomaterials and Nanotechnologies LTD,
27, st. Vasylykivska, Kiev, 03022, Ukraine

² First Sechenov Moscow State Medical University,
19c1, Bolshaya Pirogovskaya Street, Moscow, 119146, Russia

³ Peoples Friendship University of Russia,
6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

ABSTRACT. In the review article, electrically charged molecular groups on the surface of the virus were considered as targets for antiviral agents. The prospects of trace element application in a low oxidation state as antiviral agents have been shown. An electrical model of SARS-CoV-2 has been developed in the form of a multilayer structure, where each shell corresponds to electrically charged proteins on the surface of the virus. The model reveals the role of Coulomb forces in adsorption and fusion processes and makes it possible to identify vulnerabilities in the coronavirus that are sensitive to electrically charged substances and to an electric field. The mechanism of antiviral action of trace elements is disclosed, based on the suppression of electrostatic interaction of virus with the cell by neutralizing the charges on the surface of the virus and the cell. This allows the selection of oligopeptides and trace elements in low oxidation states to suppress the adsorption capacity of viruses. The special role of trace elements is that many potential targets that are inaccessible to antibodies and other large molecules are easily available to trace elements.

KEYWORDS: SARS-CoV-2 electrical model, vulnerabilities of coronavirus, Coulomb RNA injection, low-valence trace elements.