

Лоцицкий А. Н.

**ИЗУЧЕНИЕ АФИННОСТИ СТРОБИЛУРИНА В И ИЗОМЕРОВ
РИВАРОКСАБАНА К ЦИТОХРОМ ВС1-КОМПЛЕКСУ (КОД 1NTK)**

Научный руководитель канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф. Ф.

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Стробилурины — группа химических соединений, которые широко используются в сельском хозяйстве как фунгициды. В группу стробилуринов входят синтетические вещества, сходные по своему строению с естественными фунгицидными токсинами – стробилуринами А и В, выделенными из культуры микроорганизмов *Strobilurus tenacellus*. В последние синтез данных соединений получил интенсивное развитие благодаря широкому спектру действия препаратов, их высокой биологической активности, относительной нетоксичности для человека и малой опасности для окружающей среды. Вещества относятся к производным β -метоксиакриловой кислоты. Механизм действия стробилуринов связан с нарушением электронного транспорта в комплексе III митохондриальной мембраны. Это приводит к угнетению клеточного дыхания. Комплекс III (убихинон-цитохром С-оксидоредуктаза, или bc1-комплекс) является промежуточным звеном в цепи митохондрий эукариот и дыхательных ферментов бактерий. Комплекс катализирует перенос электронов от убихинона к цитохрому С. Энергия окислительно-восстановительной реакции при этом превращается в хемиосмотический мембранный потенциал. Цитохром bc1-комплекс - мультибелковый комплекс дыхательной цепи переноса электронов и важнейший биохимический генератор протонного градиента на мембране митохондрий.

Цель: провести дизайн и молекулярный докинг лигандов на основе стробилуринов и их синтетических и природных аналогов, которые могли бы эффективно связываться с цитохром bc1-комплексом.

Материалы и методы. Дизайн структур выполнен с помощью программы ChemOffice. Отбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank. В качестве белка для исследования был выбран белок с кодом 1NTK: Молекулярный докинг *in silico* проведён при помощи ресурса Dockingserver с использованием полуэмпирического метода расчётов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчёта заряда Gasteiger при значении pH 7.0.

Результаты и их обсуждение. Нами был проведен молекулярный докинг производного оксазолидинона: антикоагулянта Ривароксабана (соответствует S-конфигурации) и его энантиомера (соответствует R-конфигурации), а также оригинального Стробилурина В. Было показано, что во всех случаях лиганды имели исключительно низкую афинность к выбранной лекарственной мишени (-1.03 ккал/моль -1.27 ккал/моль и +0.46 ккал/моль соответственно). Это указывает, что данная лекарственная мишень не может отвечать за развитие физиологического отклика как в случае Стробилурина В, так и изомеров Ривароксабана.

Выводы. Лекарственная мишень в структуре Цитохром bc1-комплекса, которой соответствует код 1NTK, не является перспективной в дизайне соединений-лидеров ряда Стробилуринов и оксазолидинонов ряда аналогов Ривароксабана