

**Кроль К. И.**

**ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ САЙТА СВЯЗЫВАНИЯ УБИХИНОЛА И УБИХИНОНА  
НА ОСНОВЕ КРЕЗОКСИМ МЕТИЛА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ  
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ СТРУКТУРЫ *IN SILICO***

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

*Кафедра биоорганической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Поиск новых лекарственных средств для химиотерапии онкологических заболеваний является актуальной и социально значимой проблемой. Согласно данным IARC (Международное агентство по изучению рака) в 2020 г. было зафиксировано около 20 миллионов новых случаев злокачественных новообразований; около 10 миллионов пациентов умерли. Считается, что в течение жизни данные заболевания будут диагностированы у 20 процентов жителей планеты; при этом для 10% пациентов заболевание станет причиной смерти. По оценкам учёных количество случаев онкологических заболеваний к 2040 году может вырасти на 50%, в сравнении с данными на 2020 год. Поэтому поиск и разработка противоопухолевых ЛС может повысить выживаемость пациентов на разных стадиях заболевания, а также среднюю продолжительность и качество жизни некурабельных пациентов. Основными мишенями крезоксим метила являются сайты связывания убихинола и убихинона, обозначаемые как Q<sub>o</sub> и Q<sub>i</sub>. Сайты в свою очередь являются частью Q-цикла, входящего в митохондриальный комплекс III, ответственный за перенос электронов цепи.

В работе исследована зависимость биологической активности (в контексте поиска потенциальных противоопухолевых ЛС) от структуры молекул на основе крезоксим метила. Структура вещества позволяет провести обширное исследование, показывающее зависимость сродства молекул к рецептору от типа функционализации и стереохимии. Поэтому выбранный объект и поставленные цели исследования являются актуальными.

**Цель:** провести дизайн и молекулярный докинг ингибиторов Q-цикла митохондриального комплекса III, синтеза глутатионпероксидазы, ингибитора миграции и пролиферации клеток нейробластомы мыши на основе фунгицида стробилуринового ряда - крезоксим метила.

**Материалы и методы.** Дизайн структур крезоксима метила 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 2QJL с лигандами: молекулой этиленгликоля, имитирующей жирные кислоты, и катионом магния. 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.** В результате исследования *in silico* фторпроизводных крезоксим метила, была установлена зависимость биологической активности от строения. Было выявлено, что природа заместителей влияет на сродство лиганда с рецептором белка, а также влияет на гидрофильность молекулы в целом, что способствует лучшему усваиванию в организме. Наибольшие энергии связывания были выявлены для модифицированных аналогов крезоксим метила: бициклического (S)-((R)-7-фтор-5-(((5-фтор-2-метилфенил)тио)метил)-3,4-дигидро-1H-бензо[d][1,2]оксазин-4-ил)(метокси)метанола и моноциклического фторированного (1S,2R)-2-(2-((3,5-дифтор-2-метилфенокси)метил)-3,5-дифторфенил)-2-(метоксиамино)-1-(метиламино)этан-1-ол.

**Выводы.** Дизайн веществ, содержащих фармакофор на основе модифицированной структуры крезоксим метила, является основой для поиска новых Q<sub>out</sub>-ингибиторов, как потенциальных субстратов в поиске противоопухолевых ЛС.