

# ПРОИЗВОДНОЕ 7-НИТРОБЕНЗОКСАДИАЗОЛ-4-ИЛ ОРТО-ФЕНИЛЕНДИАМИНА В КАЧЕСТВЕ НОВОГО МНОГОЦЕЛЕВОГО ЛИГАНДА ДЛЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ: ОЦЕНКА IN SILICO

В.А.Завалинич<sup>2</sup>, Я.В. Фалетров<sup>1,2</sup>, В.М. Шкуматов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем» (НИИ ФХП БГУ), ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Химический факультет, Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

e-mail: [viktoryiazavalinich@mail.ru](mailto:viktoryiazavalinich@mail.ru)

Орто-фенилендиамин – акцептор свободных радикалов, широко применяется как субстрат во многих биоаналитических методах, может выступать в качестве регулятора апоптоза, и, следовательно, представляет интерес для применения в медицине при лечении онкологических, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний. 7-Нитробензоксадиазольные (NBD) – производные аминов способны хорошо поглощать видимый свет и флуоресцировать, используются как молекулярные пробы для различных белков. Известно, что наиболее близким прототипом к NBD-OPD является N-NBD-пара-аминофенол – флуорогенный субстрат тирозиназы, что и вызывает интерес синтеза и изучения биологических, спектрофотометрических и флуориметрических свойств NBD-OPD.

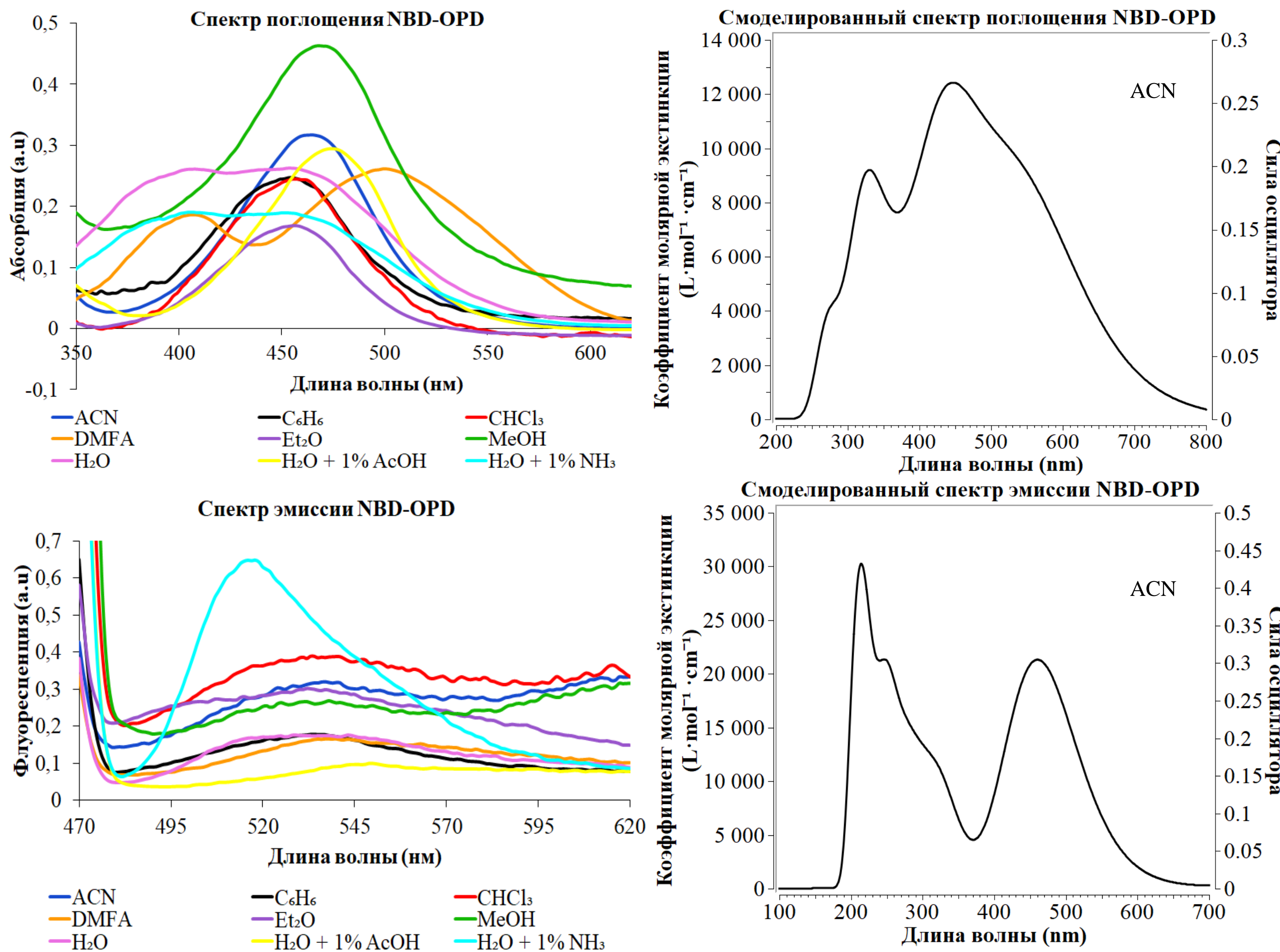


Рисунок 1. Изучение и предсказание абсорбции и флуоресценции NBD-OPD

Для NBD-OPD наблюдается новая оптическая полоса в диапазоне 467-477 нм (рисунок 1), обусловленная внутримолекулярным переносом заряда. Также для NBD-OPD были рассчитаны энергии основного (-26 178,4 эВ) и возбужденного S1 (-26 176,7 эВ) состояний.

**Таблица 1.** Рассчитанные уровни энергии HOMO и LUMO и извлечённые дескрипторы химической реакционной способности

Соединение	Энергетические уровни		Дескрипторы химической реакционной способности		
	$\epsilon_{\text{HOMO}}$ (eV)	$\epsilon_{\text{LUMO}}$ (eV)	$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	$W$ (eV)
NBD-Cl	-7,621	-3,916	-5,769	1,853	8,981
OPD	-5,469	-0,2584	-2,864	2,605	1,574
NBD-OPD	-6,046	-3,355	-4,701	1,346	8,211

Изучена кинетика связывания OPD и NBD-OPD с Cyt C (рисунок 3). Результаты исследования говорят о быстром взаимодействии OPD с Cyt C (пик 550 нм), в то время как NBD-OPD связывается очень медленно в силу стерических препятствий.

Результаты виртуального скрининга для оценки биологических свойств NBD-OPD: значения теоретической энергии связывания ( $E_{\text{bind}}$ ) были от -10,5 (для РНКазы, PDB 3bk2) до -5,3 (для цитохрома С, PDB 3o1y). Для структур лактамаз PDB 2hb9, 5lcf, 5mm9 и 4ua4 ( $E_{\text{bind}}$  от -9,1 до -8,8) -NH<sub>2</sub> группа была вблизи Zn<sup>2+</sup>, что предполагает возможность ингибирования.

**Заключение.** Получено 7-Нитробензоксадиазольное (NBD) производное OPD (NBD-OPD), прототипом которого является N-NBD-пара-аминофенол – флуорогенный субстрат пероксидаз. Были рассчитаны методом DFT ряд его фотохимических и электрохимических свойств, экспериментально записаны спектры поглощения и флуоресценции, in silico определены параметры его взаимодействия с рядом цитохромов С и металло-бета-лактамаз, а также экспериментально сравнены параметры восстановления цитохрома С NBD-OPD и OPD. Это соединение может найти применение в биомедицинских исследованиях онкологических, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний. NBD-OPD отправлен на биологический факультет Белорусского государственного университета для биотестирования на противоопухолевую и антивирусную активность

Это исследование поддержано ГПНИ (Беларусь) № г.р. 20210560 и грантом Министерством образования РБ № г.р. 20220695.

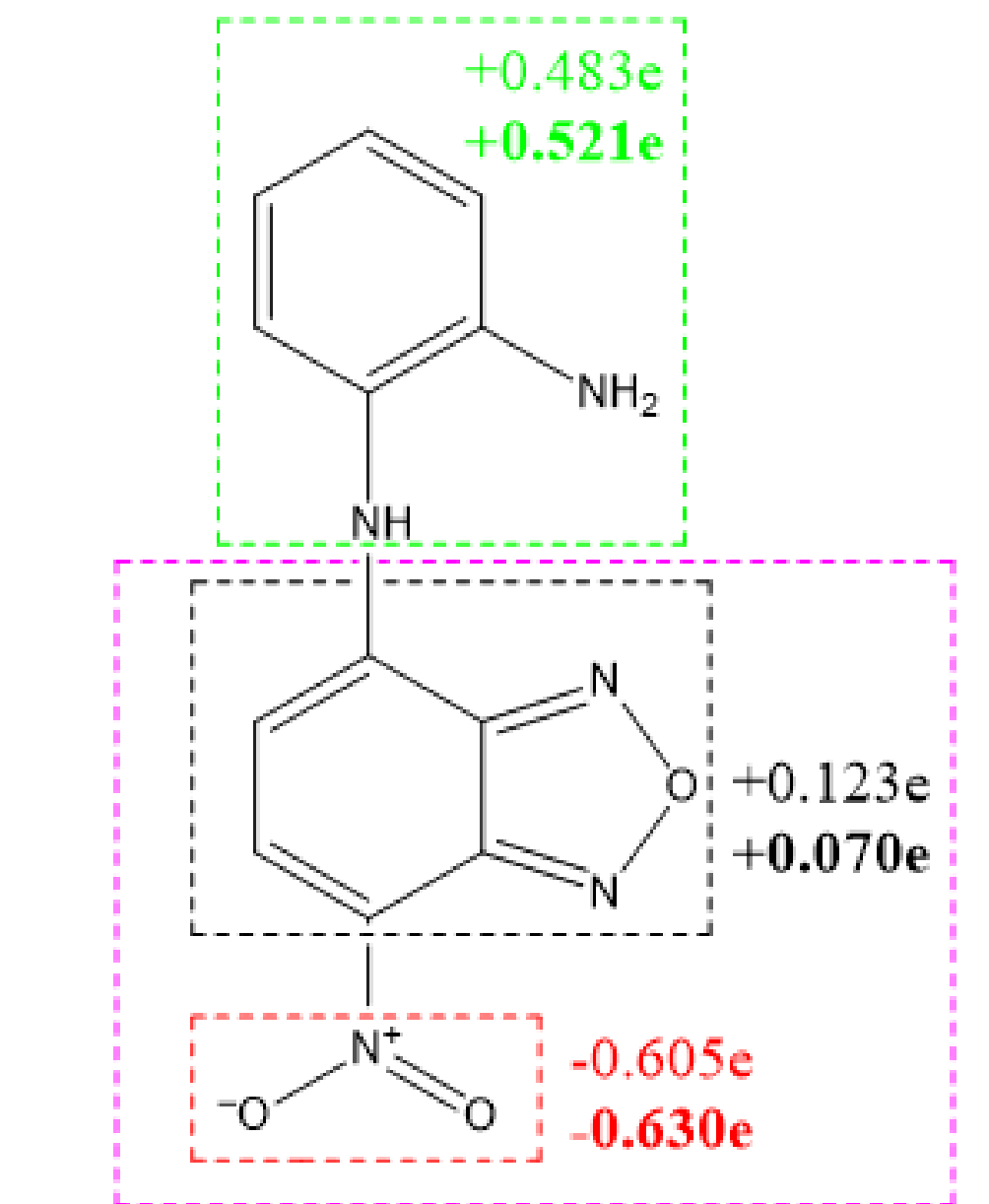


Рисунок 2. Распределение заряда по Малликену для основного и возбуждённого состояний.

4-аминозамещённый NBD принадлежит к широкому классу комплексов с внутримолекулярным переносом заряда, причем NH<sub>2</sub>-группа действует как донор электронов при фото-возбуждении, а NO<sub>2</sub>-группа – как акцептор электронов. На рисунке 2 мы извлекли распределение заряда по Малликену основного и возбужденного (значения, выделенные жирным шрифтом) состояний.

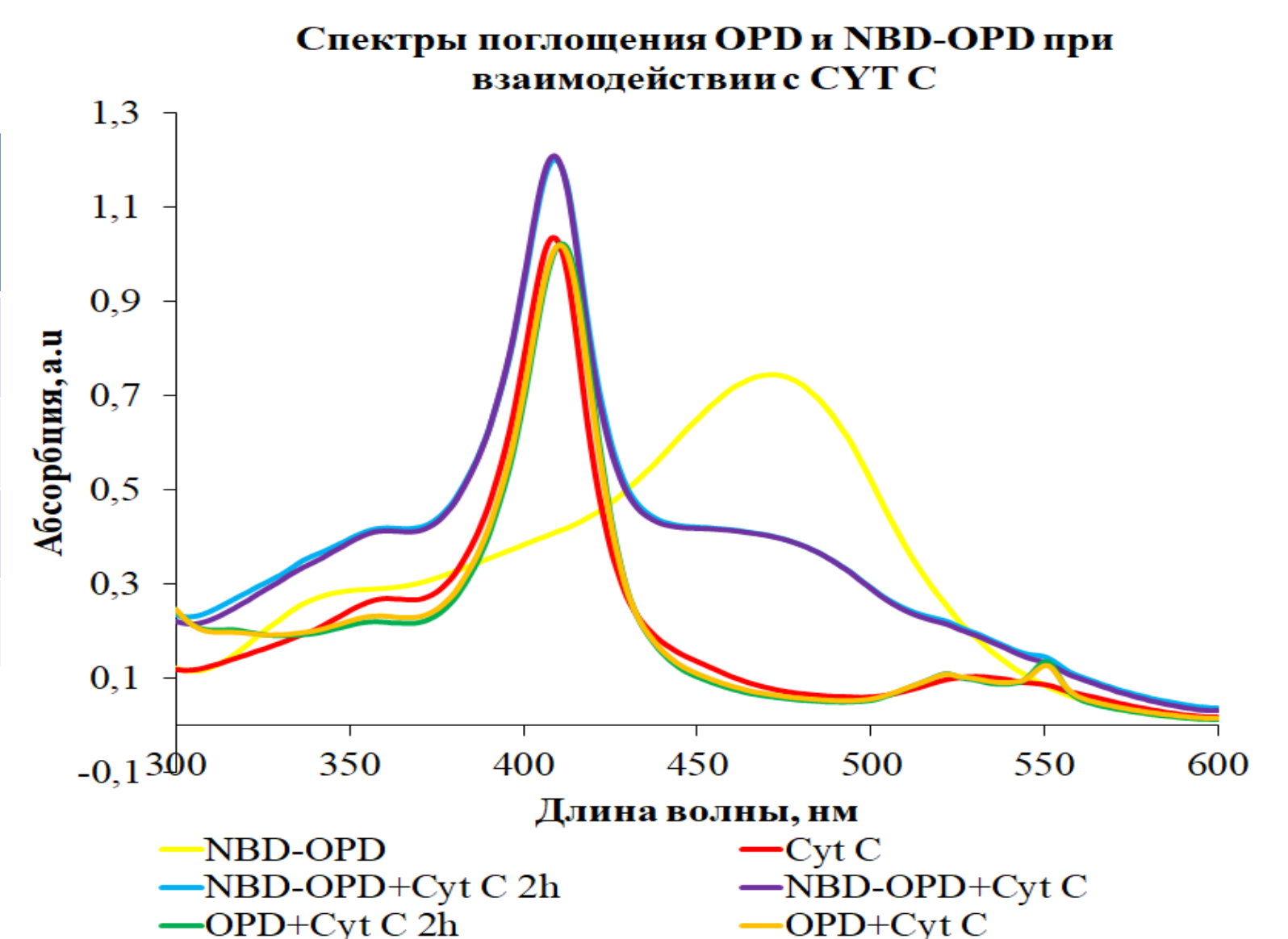


Рисунок 3. изучение кинетики связывания OPD и NBD-OPD с Cyt C