

**ВODIPY-меченая флуоресцентная N,N'-дициклогексилмочевина как потенциальный молекулярный инструмент для изучения механизмов действия цитоплазматических эпоксидгидролаз****Научный руководитель – Фалетров Ярослав Вячеславович***Дудко А.Р.<sup>1</sup>, Хорецкий М.С.<sup>2</sup>*

1 - Белорусский государственный университет, Химический факультет, Минск, Беларусь, E-mail: chem.dudkoar@gmail.com; 2 - Белорусский государственный университет, Химический факультет, Минск, Беларусь, E-mail: matvey.horetski@gmail.com

Артериальная гипертензия и другие заболевания, характеризующиеся систематическим повышением артериального давления (АД), являются одними из основных причин смертности среди населения. Согласно прогнозам ВОЗ при эскалации существующих тенденций к 2030 году такие заболевания будут уносить более 20 миллионов жизней ежегодно. [4]. Для млекопитающих известно, что метаболиты арахидоновой кислоты - цис-эпоксиэйкозатриеновые кислоты (ЕЕТ) и их производные оказывают влияние на АД. Так, понижение АД может быть достигнуто ингибированием фермента цитоплазматической эпоксидгидролазы (sEH), катализирующего гидролиз ЕЕТ [3].

Среди ингибиторов sEH выделяются соединения с карбаминовой группировкой. Исследования показывают, что наибольший эффект наблюдается для производных дициклогексил мочевины (DCU) [2]. Однако, неизвестным остаётся полный механизм действия DCU, её распределение и метаболизм. Для решения этих задач удобным может оказаться использование флуоресцентных соединений. Применение бордипиррометеновых (BODIPY) флуорофоров в данной области является предпочтительным благодаря их оптическим свойствам и небольшим размерам [1].

Нами было получено и охарактеризовано оригинальное флуоресцентное производное DCU, содержащее BODIPY флуорофор (BDCU). Полученное соединение имеет зеленую эмиссию флуоресценции с квантовым выходом 89%. Потенциальная способность BDCU связываться в активных центрах различных sEH человека оценена с помощью молекулярного докинга в программе AutodockVina для трех структур (1vj5, 4od0, 5ai5). В качестве контроля проведён докинг с DCU. Геометрии лигандов оптимизированы в программе ORCA (PBE, def2-SVP, CPCM(Water)). Рассчитанные энергии связывания ( $E_{bind}$ ) показывают, что BDCU сохраняет афинность по отношению к целевым белкам.  $E_{bind}$  DCU находится в диапазоне от -6,1 до -7,0 ккал/моль, для BDCU составил -6,6 до -7,5 ккал/моль. Для 5ai5 в аминокислотное окружение карбамидных фрагментов BDCU и DCU входят Asp335 и Tyr383 активного центра sEH.

Полученные данные указывают на перспективность будущих практических биохимических исследований с sEH. Также возможна разработка схожих с BDCU флуоресцентных ингибиторов sEH, которые могут быть использованы в качестве удобных инструментов для исследований белок-лигандных взаимодействий sEH, изучении распределения и метаболизма DCU и её производных.

Данная работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ-РФФИ X19PM-062-1.

**Источники и литература**

- 1) Loudet A., Burgess K. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties // Chem. Rev. 2007. No 107. С. 4891-4932.
- 2) Morisseau C. Potent urea and carbamate inhibitors of soluble epoxide hydrolases // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. No 96. С. 8849–8854

- 3) Yu Z. et al. Soluble Epoxide Hydrolase Regulates Hydrolysis of Vasoactive Epoxyeicosatrienoic Acids // Circ. Res. 2000. No 87. C. 992-998.
- 4) World Health Organization: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cv\\_d/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cv_d/en/)