**Молекулярно-динамический подход к изучению самоассоциации функционально-спейсерных-липидов на основе бета-циклодекстрина в присутствии паклитаксела**

***Гринь К.Н.1,2***

*Студент, 2 курс магистратуры*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия*

*2Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Россия*

*E-mail: grinkostya@mail.ru*

Одной из острых проблем современной медицины является низкая биодоступность многих лекарственных форм, что приводит к повышению вводимой дозы препарата и увеличению его токсичного воздействия на организм. Для решения такого рода задач разрабатываются системы для эффективного инкапсулирования лекарств. Примером таких систем могут быть мицеллы, везикулы и липидные наночастицы [1]. Целью данного исследования является изучение методом молекулярной динамики (МД) процесса самосборки функционально-спейсерных-липидов (ФСЛ) [2] на основе бета-циклодекстрина в мицеллоподобные наноструктуры в присутствии гидрофобного лекарственного средства – паклитаксела (ПКЛ), который активно используется в противораковой терапии.

Исследуемый нами ФСЛ имеет следующий вид: β-CD-CMG(4)lin-DOPE, где CD = циклодекстрин (ЦД) (функциональная часть); CMG = N-карбоксиметилглицин (спейсер), DOPE = диолеилфосфатидилэтаноламин (липид).

При помощи программых пакетов Avogadro и ATB были созданы трёхмерные структуры и файлы топологии ФСЛ и ПКЛ. С использованием модуля PyCGTool, в целях уменьшения расчетного времени и снижения энерго- и ресурсозатрат, полученные молекулы были переведены в крупнозернистые модели согласно разметке в силовом поле MARTINI 3. Расчеты МД были выполнены в программном пакете GROMACS 2024.3 для 5 начальных структур систем ФСЛ + ПКЛ: случайная, периодическая, бислойная (ПКЛ внутри и вне бислоя), премицеллярная. Параметры ячейки: 25×25×25 нм, вода и NaCl
(C = 0.15 M) для силового поля MARTINI 3, периодические граничные условия. МД была проведена в несколько этапов: NVT (Bussi-Donadio-Parrinello, 2.75 нс, $τ\_{t}$= 0,1 пс), NPT (Parrinello-Rahman, 750 пс, 𝜏𝑝= 2 пс), основной расчет (leap-frog, 500 нс, шаг = 13 фс).

При анализе первых 4-х траекторий показано, что ФСЛ имеют тенденцию к формированию прямых мицеллоподобных наноструктур с формированием гидрофобных ядер, состоящих из алкильных липидных цепей. Число агрегации таких наночастиц составляет 3-8 молекул ФСЛ, средний радиус гирации 21.31 ± 3.43 Å. Также наблюдается коагуляция полученных в ходе МД наночастиц друг с другом за счет формирования донорно-акцепторных связей между ЦД кольцами разных молекул. При этом ПКЛ адсорбируется как на поверхности ЦД, так и на поверхности липидной части ФСЛ. В результате МД из премицеллярной начальной структуры формируется одна мицеллоподобная наночастица, состоящая из всех молекул ФСЛ в ячейке. Данная наночастица имеет полое неполярное ядро, которое снаружи покрыто спейсерными и ЦД группами ФСЛ. В свою очередь, молекулы ПКЛ адсорбируются только на поверхности наночастицы, не проникая в её ядро.

**Литература**

1. Dattani S. et al. A comparative study on micelles, liposomes and solid lipid nanoparticles for paclitaxel delivery // Int J Pharm. Elsevier, 2023. Vol. 631. P. 122464.

2. Korchagina E.Y., Henry S.M. Synthetic glycolipid-like constructs as tools for glycobiology research, diagnostics, and as potential therapeutics // Biochemistry (Moscow). 2015. Vol. 80,
№ 7. P. 857–871.