

ВАРИАЦИИ ЛИПОФИЛЬНОЙ ГРУППИРОВКИ В АДАМАНТАН-СОДЕРЖАЩИХ ЛИГАНДАХ КОЛХИЦИНОВОГО САЙТА ТУБУЛИНА

Красноперова А.И.,^a Зефилов Н.А.,^{a,b} Евтеева Ю.А.,^a Мамаева А.В.,^a Зефирова О.Н.^{a,b}

^a *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы д.1 стр. 3,
e-mail: 57anna75@mail.ru*

^b *Институт физиологически активных веществ Российской Академии наук, Российская Федерация,
142432 Черноголовка, Ногинский район*

Биоизостерическая замена является важным современным стратегическим приемом структурного дизайна и предполагает замену атомов или группировок в соединении-лидере другими группами с сохранением способности связываться с заданной молекулярной мишенью¹. Этот прием был использован в данной работе для вариации одного из фрагментов молекулы соединения-лидера (схематично показано на рисунке), в качестве которого выбран ранее полученный авторами 5-(гидроксииметил)-2-метоксифенил адамантил-1-ацетат, обладающий цитотоксичностью по отношению к клеткам карциномы легких A549 и способностью к деполимеризации сети микротрубочек этих клеток [1].



Нами проведены замены адамантанового фрагмента соединения-лидера другими структурно разнообразными липофильными группировками с целью повышения активности исходной молекулы. Проведены исследования возможного расположения полученных молекул в колхициновом сайте тубулина методом молекулярного моделирования.

Литература

1. S.R. Langdon, P. Ertl, N. Brown. Bioisosteric replacement and scaffold hopping in lead generation and optimization. Mol. Inf. 2010, 29, 366–385.
2. Н.А. Зефилов, Е.В. Нуриева, Ю.А. Пикулина, А.В. Огоньков, Б. Вобит, С.А. Кузнецов, О.Н. Зефирова. Сложные эфиры адамантановых кислот с алкоксиарильными спиртами: синтез, антипролиферативная активность и влияние на сеть микротрубочек опухолевых клеток. Известия АН Сер. хим., 2017, N 8, 1503-1509.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного фонда (проект 19-13-00084).