

СИНТЕЗ И БИОТЕСТИРОВАНИЕ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Лаврушкина Е.А.^a, Шибилев В.М.^a, Зефирова Н.А.^{a,b}, Мамаева А.В.^a,
Кузнецов С.А.^c, Зефирова О.Н.^{a,b}

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

^b *Институт физиологически активных веществ РАН, Российская Федерация,
142432 Черноголовка, Ногинский район*

^c *Institute of Biological Sciences, D-18059 Rostock, Germany*

Двойные лекарства могут обладать некоторыми потенциальными достоинствами по сравнению с комбинацией двух препаратов. Так, один фрагмент гибридной молекулы может усиливать взаимодействие другого с молекулярной мишенью, ускорять его доставку или увеличивать селективность, что особенно важно при противораковой терапии. В литературе представлены примеры двойных противоопухолевых агентов, один или оба фрагмента которых связываются с белком тубулином^{1,2}. В данной работе нами получены новые подобные соединения. В качестве «тубулин-направленного» компонента использованы колхицин, 2-метоксиэстрадиол и др., модификация которых (присоединение второго фрагмента, действующего на другую молекулярную мишень) предложена на основании результатов компьютерного молекулярного моделирования.

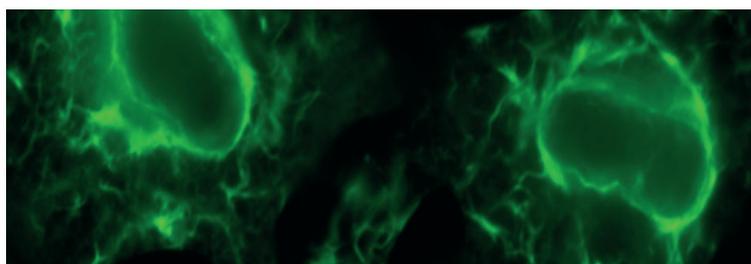


Рисунок 1. Деполимеризация микротрубочек и кластеризация тубулина

В докладе представлен синтез и результаты тестирования полученных двойных лигандов на цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам карциномы легких A549, на способность оказывать действие на сеть микротрубочек этих клеток (рис. 1) и вызывать их апоптоз.

Литература

1. K. Nepali, S. Sharma, M. Sharma, P.M.S. Bedi, K.L. Dhar. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. V. 77. P. 422–487.
2. E.C. Breen, J.J. Walsh. Tubulin-targeting agents in hybrid drugs. *Curr. Med. Chem.* 2010. V. 17. № 7. P. 609–639.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 18-03-00524.