

Конъюгаты терапевтических олигонуклеотидов с низкомолекулярными биологически-активными лигандами

Махалова К.И.,^{1,2} Черноловская Е.Л.,¹ Венямина А.Г.,¹ Мещанинова М.И.¹

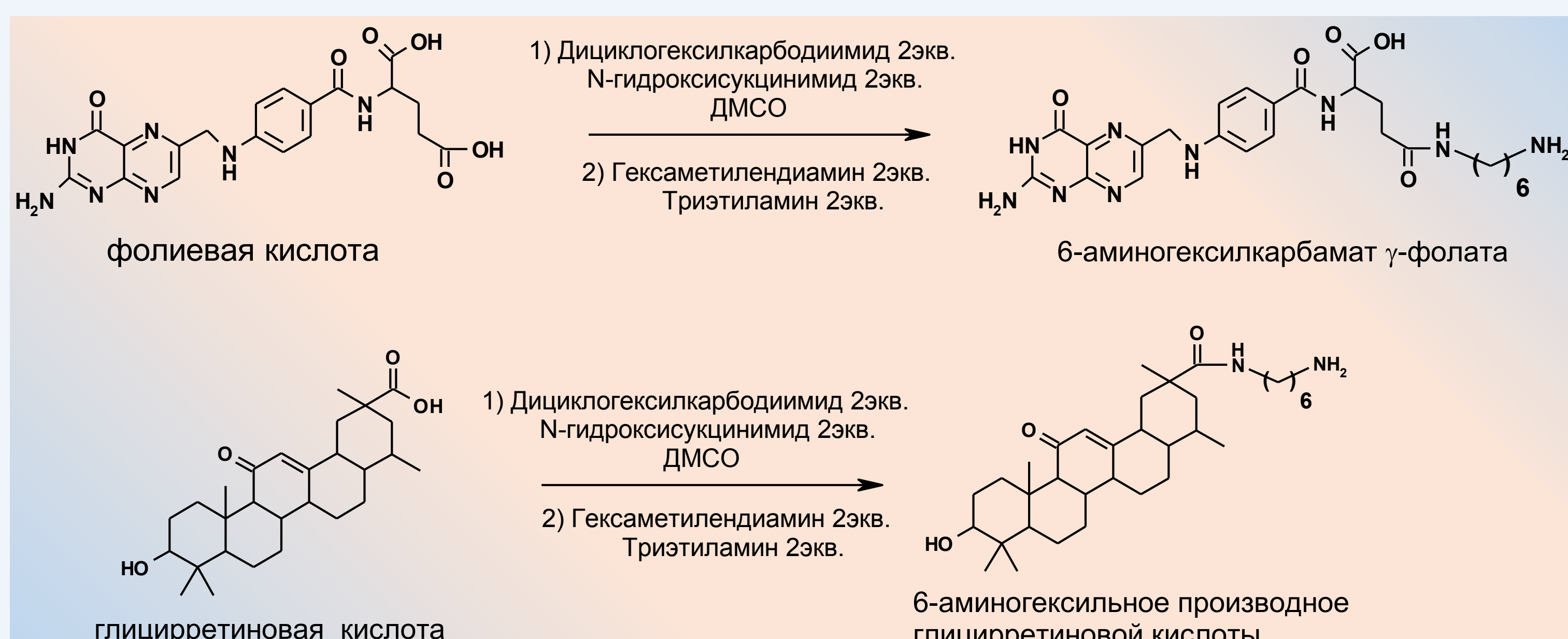
¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Конъюгаты нуклеиновых кислот с различными лигандами, обладающими широким спектром биологического действия, в настоящее время являются многообещающей основой для создания высокоэффективных средств диагностики и терапии для лечения вирусных, онкологических и других заболеваний.

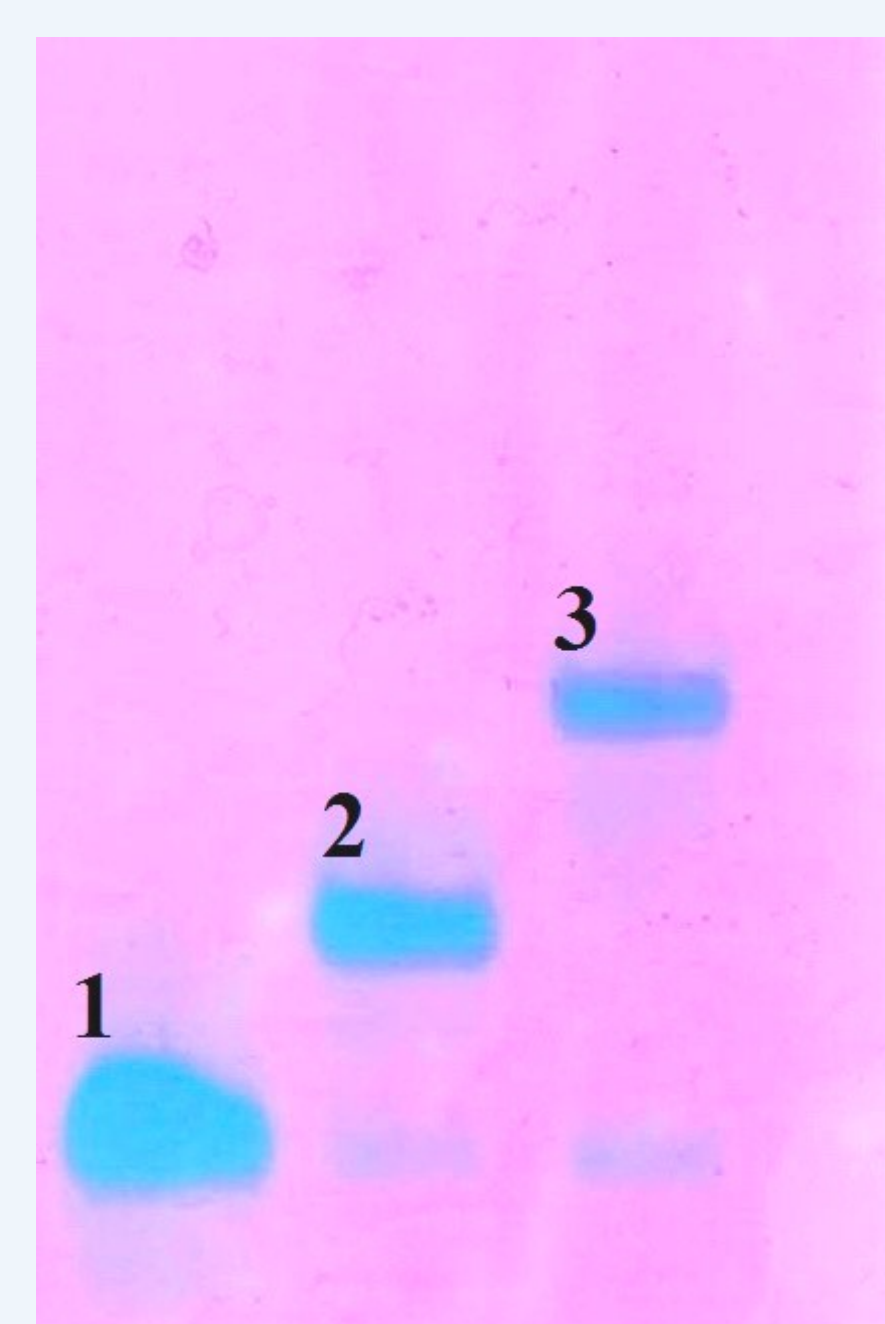
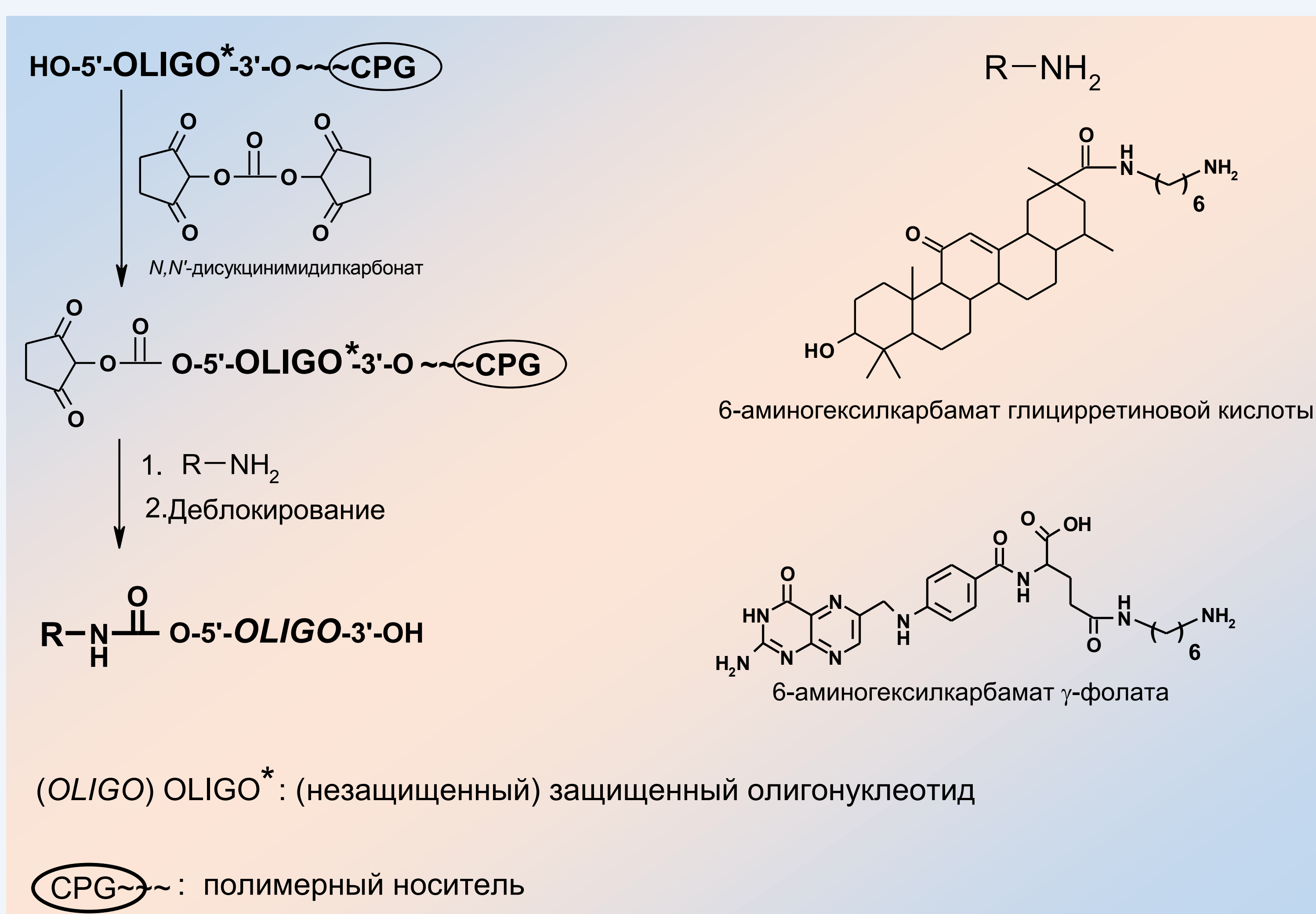
В представленной работе в качестве низкомолекулярных лигандов были выбраны фолиевая и глицирретиновая кислоты. Фолиевая кислота имеет очень высокое сродство к своим рецепторам, которые гиперэкспрессируются на поверхности раковых клеток, при этом рецептор эффективно поглощается клеткой при связывании им агента, содержащего фолиевую кислоту, что позволяет предполагать перспективность использования фолатов в качестве агентов-доставщиков. Глицирретиновая кислота – представитель класса тритерпенов, обладающая широким спектром фармакотерапевтических свойств, включая антиоксидантные, противовоспалительные, противовирусные и противораковые свойства. Как известно, на поверхности клеток печени имеется большое количество рецепторов к глицирретиновой кислоте, поэтому данная кислота и ее производные широко используются в системах доставки.

Предварительно были получены новые производные фолиевой и глицирретиновой кислот, содержащие гексаметилендиаминовый линкер. Для этого была проведена активация карбоксильной группы N-гидроксисукцинимидом в присутствии дициклогексилкарбодиимида, с последующим взаимодействием с гексаметилендиамином.



Выходы после хроматографического выделения составили 36% в случае аминокпроизводного фолиевой кислоты и 67% в случае аминокпроизводного глицирретиновой кислоты.

В качестве эффективного и удобного метода синтеза конъюгатов олигонуклеотидов был использован разработанный в нашей лаборатории новый вариант твердофазного метода синтеза [1]. Путем активации свободной 5'-гидроксильной группы модельного защищенного полимерсвязанного олигонуклеотида, представляющего собой 10-звенный фрагмент сенс-цепи антиMDR1 siРНК, с помощью N,N'-дисукцинимидилкарбоната, с последующим взаимодействием с полученными ранее аминоксодержащими производными кислот, были синтезированы новые конъюгаты олигонуклеотида с глицирретиновой и фолиевой кислотами.



Электрофореграмма реакционных смесей при синтезе конъюгатов олигонуклеотидов с фолиевой и глицирретиновой кислотами.

- (1) - исходный 2'-O-метилрибо/рибонуклеотид 5'-UU^mGU^mAU^mAU^mGG-3';
- (2) - конъюгат, содержащий аминокпроизводное глицирретовой кислоты на 5'-конце;
- (3) - конъюгат, содержащий аминокпроизводное фолиевой кислоты на 5'-конце.

Условия: денатурирующий 15% ПААГ, окрашивание «Stains-all».

Полученные результаты подтверждают универсальность предложенного подхода к синтезу олигонуклеотидных конъюгатов, который может быть использован для синтеза конъюгатов терапевтических нуклеиновых кислот с группировками различного типа действия в зависимости от конкретной исследовательской задачи.

[1] Meschaninova et.al, Molecules, 2019, 24, 4266.