

Характеристика гликоконъюгатов бетулиновой кислоты, содержащих фосфониевую группу

Научный руководитель – Абдуллин Тимур Илдарович

Салихова Т.И.¹, Ишкаева Р.А.², Немтарев А.В.³, Абдуллин Т.И.⁴, Цепяева О.В.⁵,
Григорьева Л.Р.⁶, Пономарев Д.В.⁷

1 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия, *E-mail: taliya.salikhova@mail.ru*; 2 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия, *E-mail: r.a.ishkaeva@gmail.com*; 3 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия, *E-mail: a.nemtarev@mail.ru*; 4 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия, *E-mail: tabdulli@gmail.com*; 5 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия, *E-mail: tsepaeva@iopc.ru*; 6 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казань, Россия, *E-mail: leisygrigoreva@mail.ru*; 7 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казань, Россия, *E-mail: denponomaryov94@gmail.com*

Бетулиновая кислота (БК) представляет собой перспективную платформу для синтеза биоактивных веществ с разными видами активности. Модификация трифенилфосфониевыми (ТФФ) группами является эффективным подходом к повышению биодоступности и специфической активности БК и других тритерпеноидов. Ранее было показано, что ТФФ производные тритерпеноидов проявляют антибактериальные, противоопухолевые и митохондриально-направленные эффекты *in vitro* [1,2]. Актуальной задачей является повышение селективности действия этих производных с использованием биоспецифичных лигандов, среди которых значительный интерес представляют углеводы.

В работе синтезирован ряд гликоконъюгатов С28-ТФФ-производных БК, содержащих в положении С-3 фрагменты D-маннозы, D-глюкозы и L-рамнозы.

По данным МТТ-теста синтезированные конъюгаты ингибируют пролиферацию опухолевых клеток РС-3, МСF-7, Сасо-2 *in vitro*. Значения полумаксимальных ингибирующих концентраций (IC_{50}) варьируются в диапазоне от 0.4 до 2.4 μ М (72 ч). Охарактеризованы некоторые проапоптотические эффекты конъюгатов в отношении опухолевых клеток и оценен вклад гликозидной группы в проявляемую биоактивность. Методом динамического рассеяния света показано, что в водных растворах конъюгаты формируют наноразмерные ассоциаты. Тип моносахарида оказывает заметное влияние на гидродинамический диаметр ассоциатов, который также модулируется в присутствии β -циклодекстрина и питательной среды (DMEM/FBS). Результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения механизмов противоопухолевого действия гликоконъюгатов ТФФ-производных бетулиновой кислоты с различными гликозидными группами и выявления их потенциальных клеточных и молекулярных мишеней.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70194.

Источники и литература

- 1) O.V. Tsepaeva et. al. Synthesis, anticancer and antibacterial activity of betulinic and betulonic acid C-28 triphenylphosphonium conjugates with variable alkyl linker length. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*.2019.

- 2) I. Antipin et al. Anti-tumor activity of triphenylphosphonium conjugates of betulinic acid and their effect on ROS level in mitochondria. European Journal of Clinical Investigation. 2019.

Иллюстрации

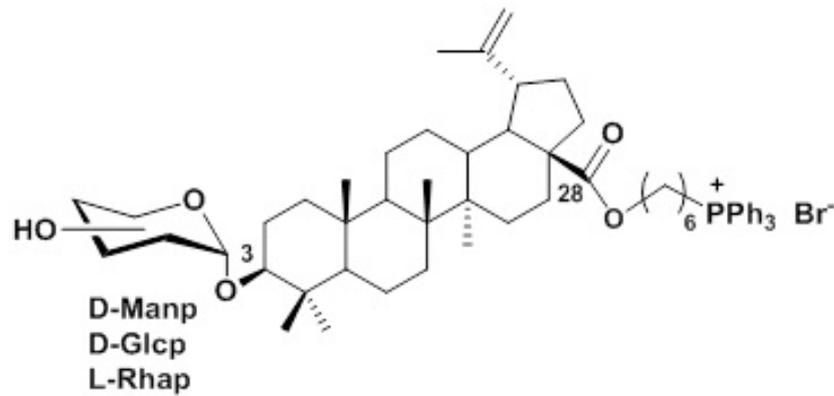


Рис. 1. Структура гликоконъюгатов С28-ТФФ-производных БК