**Новые блокаторы транспортного белка GLUT5: молекулярный дизайн, синтез**

**и первичное биотестирование**

***Нашер Ахками К.1, Нуриева Е. В.2, Зефиров Н. А.2, Шашурин Д. А.1*, *Медведев О. С.1, Зефирова О. Н.2***

*Студент, 4 курс специалитета*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия*

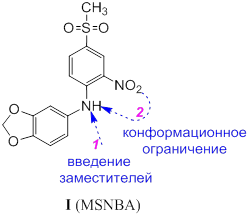
*2Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: kimia.2000.nasher.2013@gmail.com*

Белки GLUT1–14 играют важную роль в транспорте глюкозы, фруктозы и других моносахаридов в человеческом организме, обеспечивая проникновение гидрофильных молекул через клеточные мембраны. Среди белков этого семейства особый интерес вызывает GLUT5, обладающий высокой специфичностью к фруктозе. GLUT5-опосредованный транспорт фруктозы играет важную роль при различных метаболических расстройствах и некоторых опухолевых заболеваниях. Так, для определенных видов клеток рака молочной железы, миелоидного лейкоза, рака поджелудочной железы и др. характерна повышенная экспрессия GLUT5. Это делает актуальным поиск ингибиторов указанного белка-транспортера.

Среди описанных в литературе немногочисленных селективных ингибиторов GLUT5 абсолютное большинство составляют аналоги моносахаридов, блокирующие транспорт фруктозы в миллимолярном интервале концентраций (IC50 ~ 5–10 мM). Принципиально отличным от них в структурном плане является N-((4-метилсульфонил)-2-нитрофенил)бензо[*d*][1,3]ди­оксол-5-амин (MSNBA, **I**,рис. 1), селективно ингибирующий GLUT5-опосредованный транспорт фруктозы в микромолярных концентрациях. Это позволяет использовать молекулу MSNBA в качестве структурного прототипа в поиске новых модуляторов GLUT5. В данной работе представлен молекулярный дизайн, синтез и результаты первичного скрининга четырех новых аналогов MSNBA, как структурно близких, так и имеющих заметные структурные отличия от исходной молекулы.



**Рис. 1.** Пути модификации молекулы MSNBA, изученные в данной работе.

Новые аналоги MSNBA созданы с помощью приемов гомологизации и ограничения конформационной подвижности (рис. 1) и синтезированы по стандартным методикам с приемлемыми выходами. В ходе первичного биотестирования продемонстрирована различная способность полученных соединений ингибировать пролиферацию клеток хронического миелоидного лейкоза K562 в среде, содержащей фруктозу. Все N-замещенные производные MSNBA перспективны для дальнейшего тестирования.

*Молекулярный дизайн и синтез выполнены на химическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова в рамках государственного задания № 121021000105‐7*.