

СИНТЕЗ НОВОГО КОНЬЮГАТА ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КРАСИТЕЛЯ И ТРИВАЛЕНТНОГО ЛИГАНДА ASGP-РЕЦЕПТОРА С АДРЕСНЫМИ СВОЙСТВАМИ К ГЕПАТОЦИТАМ

Саввотина Г.С.,¹ Ямансаров Э.Ю.,¹ Шкиль Д.О.,¹ Мажуга А.Г.^{1,2,3}

¹ Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1

e-mail: galya.reshitko@mail.ru

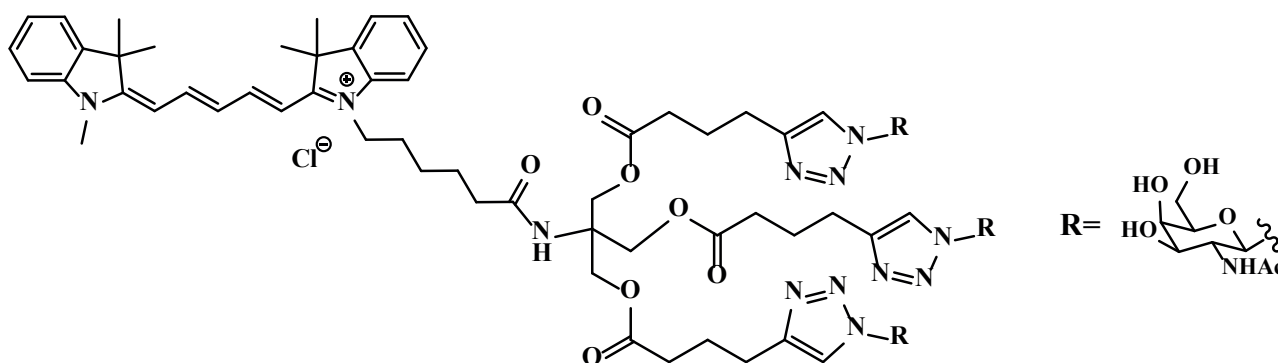
² Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,
Москва, 125047, Миусская пл., 9

³ Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»,
Москва, 119049, Ленинский проспект, 4

В терапии заболеваний печени для адресной доставки препаратов в гепатоциты перспективной мишенью является асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R), избирательно распознающий производные моносахаридов, в частности, остатки N-ацетил-D-галактозамина (GalNAc). Для низкомолекулярных конъюгатов ASGP-R разработаны многочисленные мультивалентные лиганды, однако многостадийность и высокая стоимость синтеза ограничивает их использование в лечебной практике. Ранее нами были разработаны и получены новые тривалентные лиганды ASGP-R, которые оказались нетоксичны в опытах *in vitro* и показали высокую связываемость с рецептором. Для исследования специфичности одного из полученных лигандов по отношению к гепатоцитам был получен его конъюгат с флуоресцентным красителем Cy5.

На первом этапе синтеза была осуществлена постановка Вос-защиты NH₂-группы трис(гидроксиметил)аминометана, что позволило селективно провести реакцию этерификации гидроксильных групп, без участия аминогруппы гекс-5-иновой кислотой карбодиимидным методом. Далее провели снятие Вос-защиты под действием TFA, и полученный амин ввели в реакцию ацилирования производным флуоресцентного красителя Cy5-COOH. Для синтеза целевого конъюгата была использована CuAAC-реакция с азидопроизводным GalNAc.

In vitro исследование полученного конъюгата методом флуоресцентной микроскопии показало, что лиганд способствует специфичному проникновению флуорофора в гепатоциты и может использоваться для адресной доставки лекарственных препаратов в клетки печени.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 18-33-20106.