

Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

V научно-технической конференции студентов, аспирантов
и молодых ученых
(с международным участием)

«НЕДЕЛЯ НАУКИ-2015»

25 – 27 марта 2015 г.

Санкт-Петербург
2015 г.

Сборник тезисов V Научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (с международным участием) «НЕДЕЛЯ НАУКИ-2015» (25–27 марта 2015 г.) – СПб.: 2015. – 295 стр.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

д.х.н., профессор Гарабаджиу А.В.

д.х.н., профессор Поняев А.И.

к.х.н. Харитонов С.В.

Глухова Я.С.

В сборнике опубликованы тезисы докладов участников V Научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (с международным участием) «НЕДЕЛЯ НАУКИ-2015», которая пройдет 25–27 марта 2015 г. в г. Санкт-Петербург. Материалы публикуются в авторской редакции.

ISBN 978-5-905240-51-5

© Издательство Санкт-Петербургского технологического института (технического университета). 2015

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕМБРАНОТРОПНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ MDM2-P53

Григорьева Т.А., Трибулович В.Г., Гарабаджиу А.В.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург
e-mail: rozentatiana@gmail.com

Взаимодействие белка p53 с E3-лигазой MDM2 является одним из ключевых факторов жизнедеятельности опухоли, таким образом, MDM2 является актуальной фармакологической мишенью для поиска противораковых препаратов. В настоящее время ведутся разработки нескольких классов ингибиторов взаимодействия p53-MDM2 различного строения, в том числе на основе изоиндолинонового каркаса.

В данной работе проводилась оптимизация производных изоиндолинона по таким параметрам, как целевая активность и мембранотропность.

Замещенные изоиндолиноны получали в соответствии со схемой (Рис. 1). Из N-замещенного 4-гидрокси-изоиндолинона (1) получали 4-Cl-производное с последующим проведением реакции с диолом в присутствии триэтиламина для получения простого эфира изоиндолинона (2) [1]. Для получения сложного эфира (3) из ВОС-защищенной аминокислоты использовали карбодиимидный метод в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и N,N'-диметиламинопиридина (DMAP) [2]. В случае ацетилхлорида реакцию проводили в безводном ТГФ и Et₃N.

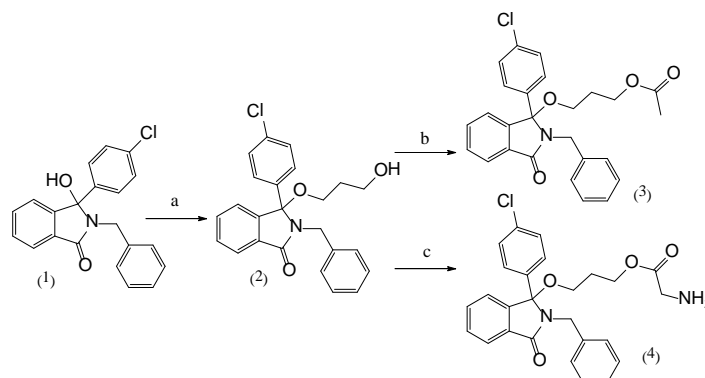


Рис. 1. — Общая схема синтеза производных изоиндолинона
Реагенты и условия: а) SOCl₂, ДМФА, 1,3-пропандиол, Et₃N; б) AcCl, ТГФ, Et₃N; в) ВОС-NH-CH₂-COOH, CH₂Cl₂, DCC, 4-DMAP; T=200°C.

Мембранотропность соединений 3, 4 и 5 оценивалась при помощи метода РАМРА, основанного на использовании искусственных липидных мембран. Целевая активность веществ оценивалась на клеточной линии U2OSplv1, полученной в нашей лаборатории, при помощи высокоинформативной системы Operetta (Perkin Elmer).

Результаты экспериментов показали, что модифицированные соединения обладают большей способностью преодолевать мембраны и более высокой целевой активностью.

Литература

1. Hardcastle I.R., et al. J. Med. Chem. 2006. V. 49. P. 6209-6221.
2. Гершкович А.А. Кибирев В.К. Синтез пептидов. Реагенты и методы. - Киев: Наук. думка, 1987. – 264 с.