

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 577.12.3

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ
ЛИГАНДОВ НАЦЕЛИВАНИЯ И СИНТЕЗ ЛИПОТРИПЕПТИДОВ
С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ИНГИБИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТЬЮ
В ОТНОШЕНИИ ИНТЕГРИНА $\alpha_v\beta_3$** **Анастасия Юрьевна Михайлова¹, Ульяна Александровна Буданова², Юрий Львович Себякин³**¹⁻³ МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского**Автор, ответственный за переписку:** Анастасия Юрьевна Михайлова, c-221@yandex.ru

Аннотация. Низкомолекулярные RGD-пептиды и RGD-миметики широко исследуются в качестве лигандов нацеливания на соответствующий рецептор в диагностике и терапии рака, а также в области регенерации костных тканей. Некоторые из них проходят доклинические испытания. Проведен подбор оптимальных вариантов структуры лиганда на основе алифатического RGD-миметика. Методами молекулярного моделирования («слепой» докинг и докинг в активный центр) определены наиболее выгодные конструкции для образования устойчивого комплекса с интегрином $\alpha_v\beta_3$. Разработана схема и осуществлен синтез двух липотрипептидов Gnd-GABA-Gly-Asp(C₁₆)₂ и Gnd- β -Ala-Gly-Asp(C₁₆)₂ с потенциальной способностью ингибировать этот рецептор на поверхности опухолевых тканей.

Ключевые слова: молекулярный докинг, RGD-пептиды, RGD-миметики, интегрин, интегрин $\alpha_v\beta_3$, липотрипептиды

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2023-64-2-130-140

Сокращения: Gnd – гуанидиновая группировка.

Финансирование. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА, получена поддержка Минобрнауки РФ (соглашение от 01.09.2021 № 075-15-2021-689).

Для цитирования: Михайлова А.Ю., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Моделирование взаимодействия низкомолекулярных лигандов нацеливания и синтез липотрипептидов с потенциальной ингибирующей способностью в отношении интегрин $\alpha_v\beta_3$ // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 64. № 2. С. 130–140.

ORIGINAL ARTICLE

**MODELING OF THE INTERACTION OF LOW MOLECULAR WEIGHT
TARGETING LIGANDS AND SYNTHESIS OF LIPOTRIPEPTIDES WITH
POTENTIAL INHIBITORY ABILITY AGAINST INTEGRIN $\alpha_v\beta_3$** **Anastasia Yu. Mikhailova¹, Ulyana A. Budanova², Yurii L. Sebyakin³**¹⁻³ MIREA – Russian Technology University (Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology), N.A. Preobrazhensky department of chemistry and technology of biologically active compounds, medical and organic chemistry, Moscow, Russian Federation.**Corresponding author:** Anastasia Yu. Mikhailova, c-221@yandex.ru

Abstract. Low molecular weight RGD peptides and RGD mimetics are widely studied as ligands targeting the corresponding receptor in the diagnosis and therapy of cancer, as well as in the field of bone tissue regeneration. Some of them are undergoing preclinical trials. The aim of this work is to select optimal variants of the ligand structure based on an aliphatic RGD mimetic. By methods of molecular modeling (“blind” docking and active site docking), the most advantageous constructions for the formation of a stable complex with the integrin $\alpha_V\beta_3$ were determined. A scheme was developed and the synthesis of two lipotriptides Gnd-GABA-Gly-Asp(C16)₂, Gnd- β -Ala-Gly-Asp(C16)₂ with the potential ability to inhibit this receptor on the surface of tumor tissues was carried out.

Keywords: molecular docking, RGD peptides, RGD mimetics, integrins, integrin $\alpha_V\beta_3$, lipotriptides

Abbreviations used: Gnd – guanidine group.

Financial Support. The work was carried out using equipment of Center of Collective Use of the Russian Technical University MIREA, which was supported by Ministry of Science of Russian Federation (Agreement from 01.09.2021 № 075-15-2021-689).

For citation: Mikhailova A.Yu., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Modeling of the Interaction of Low Molecular Weight Targeting Ligands and Synthesis of Lipotriptides with Potential Inhibitory Ability Against Integrin $\alpha_V\beta_3$ // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. T. 64. № 2. P. 130–140.

Интегрины – рецепторы клеточной адгезии, связывающие внеклеточный матрикс и цитоскелет. Среди разных типов интегринов (24 димера обнаружены у человека) выделяется интегрин $\alpha_V\beta_3$, который играет решающую роль в ангиогенезе опухоли [1]. Он сверхэкспрессируется не в сосудах нормальных тканей, а на активированных эндотелиальных клетках новой сосудистой сети злокачественных клеток [2, 3]. В сочетании с многочисленными про- и антиангиогенными факторами этот интегрин участвует в процессах адгезии на разных стадиях развития рака, таких как рост опухоли, инвазия и метастазирование [4].

Интегрин $\alpha_V\beta_3$ – $\alpha\beta$ -гетеродимерный трансмембранный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц. Взаимодействие между субъединицами осуществляется в основном за счет NH₂-концевых участков белков, которые совместно образуют «шаровидную головку»; остальные части формируют два стержнеобразных фрагмента, которые пронизывают плазматическую мембрану насквозь, взаимодействуя с ее обеими поверхностями [5]. Рецептор специфически распознает трипептидный мотив L-Arg-Gly-L-Asp, так называемый RGD-пептид [6].

С момента открытия в 1984 г. [7] RGD-мотив был обнаружен в составе многих белков внеклеточного матрикса [8]. В последнее

десятилетие разработаны разнообразные линейные и циклические пептиды, содержащие RGD-последовательность для нацеливания на соответствующий рецептор в терапии рака [9]. Радиоактивно меченые RGD-пептиды используются в качестве агентов визуализации опухолей [10], RGD-мотивы имеют также хорошие перспективы в области регенерации, включая восстановление роговицы глаза и костных тканей [11].

В доклинических исследованиях различные RGD-пептиды или пептидомиметики используются в качестве селективных ингибиторов интегрин $\alpha_V\beta_3$ [12]. При этом отмечается, что наиболее важными моментами являются структурные особенности RGD-лиганда и соответствующая конформация RGD-содержащих терапевтических пептидов и белков, поскольку эти факторы влияют на сродство между RGD-мотивом и интегрином $\alpha_V\beta_3$.

Таким образом, применение RGD-модифицированных пептидов в медицине для ингибирования активности интегрин $\alpha_V\beta_3$ является многообещающей актуальной стратегией, однако многое еще остается неизвестным как на молекулярном, так и на атомарном уровне [6].

Для научных исследований и практического применения низкомолекулярные RGD-пептиды или RGD-миметики обладают некоторыми преимуществами:

синтез RGD-пептидов относительно прост и недорог, что облегчает внедрение в клинику [13]; использование RGD-пептидов сводит к минимуму риск иммунной реактивности организма [14];

RGD-модифицированные конъюгаты с разными терапевтическими носителями, например полимерами или липосомами, обеспечивают более легкий доступ агентов к опухолевым тканям [15, 16].

Цель настоящей работы – подбор оптимальных вариантов структуры лиганда на основе алифатического RGD-миметика для образования устойчивого комплекса с интегрином $\alpha_v\beta_3$ в сайте связывания рецептора с помощью метода молекулярного моделирования (докинга) для последующего синтеза наиболее выгодных конструкций.

Экспериментальная часть

Для проведения молекулярного моделирования взаимодействия лигандов с рецептором-мишенью в работе использована пространственная структура интегрин $\alpha_v\beta_3$ (1JV2) из банка данных трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот [17].

Молекулярный «слепой» докинг выполнен с использованием программного обеспечения HEX 8.0.0, подготовка рецептора проведена с помощью программного обеспечения UCSF Chimera 1.15, а лигандов – с помощью Chem3D Pro 12.0. Для докинга использованы следующие параметры: тип корреляции Shape+Electro; пост-обработка OPLS Minimisation; режим FFT 3D; размер сетки 0,6; диапазон рецепторов 180; диапазон лигандов 180; диапазон поворота 360; диапазон расстояний 40. Для проведения молекулярного докинга в активный сайт использовали программное обеспечение AutoDock Vina 1.1.2. Подготовка рецептора выполнена с помощью программного обеспечения AutoDock 4.2 (AutoDock Tools 1.5.7). Для докинга использованы следующие параметры: grid box координаты центра (21.052; 34.435; 20.604), размер (54; 54; 66), сплайсинг 0.631, число режимов 20. Для визуализации и характеристики связей лигандов с рецептором использовано программное обеспечение BIOVIA Discovery Studio 2021.

Спектры ^1H -ЯМР регистрировали в дейтерохлороформе (CDCl_3) на импульсном ЯМР-спектрометре «Bruker WM-300» (Германия) с рабочей частотой 300 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре

«EQUINOX 55» («Bruker», Германия). Масс-спектры получены методом MALDI на масс-спектрометре «Bruker Ultraflex TOF/TOF» (Германия), в качестве матрицы использовали дигидроксibenзойную кислоту. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках с силикагелем Сорбфил (Краснодар) в системах растворителей:

хлороформ : метанол = 9:1 (А);

толуол : этилацетат 6:1 (Б);

хлороформ : метанол 5:1 (В);

хлороформ : метанол 1:1 (Г).

Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Acros 0,060–0,200 мм, 60 А (Бельгия), высота слоя сорбента 220 мм, диаметр колонки 20 мм. Обнаружение пятен веществ по ТСХ осуществляли нагреванием над пламенем спиртовки. Вещества, содержащие свободные аминогруппы, обнаруживали с помощью 5%-го раствора нингидрина при нагревании до 50–80 °С.

Дигексадециловый эфир (N-трет-бутоксикарбонил)глицил-L-аспарагиновой кислоты (7). К раствору 0,385 г (2,20 ммоль) Вос-глицина в 2 мл THF добавляли раствор N-гидроксисукцинимид в 2 мл THF, затем раствор 0,545 г (2,64 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида в 2 мл THF. Смесь перемешивали 2 ч при 0 °С, осадок отфильтровывали и прибавляли 0,77 г (1,30 ммоль) соединения **5**, после чего перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Выделение продукта проводили с помощью колоночной хроматографии в системе (Б). Выход продукта **7** 0,46 г (48,0%), R_f (Б) 0,36.

^1H -ЯМР-спектр, (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,89 (т, 6H, CH_3); 1,27 (с, 54H, CH_2); 1,41 (с, 9H, CH_3 (Boc)); 1,62 (д, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$); 2,80–3,09 (м, 2H, CH_2 (Asp)), 3,74–3,93 (м, 2H, CH_2 (Gly)); 4,00–4,22 (м, 4H, CH_2OCO); 4,82–4,88 (м, 1H, CH(Asp)); 7,00 (д, 1H, NH(Asp)).

Дигексадециловый эфир глицил-L-аспарагиновой кислоты (8). К 0,46 г (0,62 ммоль) соединения **7** в 10 мл хлористого метилена при перемешивании добавляли трифторуксусную кислоту 6,38 г (0,056 моль). Через 2,5 ч растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе, обрабатывали 5%-м раствором NaHCO_3 , сушили с помощью Na_2SO_4 . Отгоняли органический растворитель на роторном испарителе. Получали 0,40 г (95%) продукта **8**, R_f (В) 0,61.

Дигексадециловый эфир (N-трет-бутоксикарбонил) β -аланил-глицил-L-аспарагиновой кислоты (10a). К раствору 0,089 г (0,47 ммоль) Вос- β -аланина (**9a**) в 2 мл THF добавляли 0,115 г

(0,56 ммоль) DCC и 0,076 г (0,56 ммоль) HOBT, перемешивая при 0 °С. Через 30 мин прикапывали раствор 0,270 г (0,42 ммоль) Gly-Asp(C₁₆)₂ (**8**) в 10 мл THF. Смесь перемешивали сначала 30 мин при 0 °С, а затем 24 ч при комнатной температуре. Очистку проводили с помощью тонкослойной препаративной хроматографии на пластинках с силикагелем в системе (А). Выход продукта **10a** 0,093 г (27,4%), R_f(А) 0,78.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,84 (т, 6H, CH₃); 1,22 (с, 53H, CH₂); 1,42 (с, 3H, CH₃(Boc)); 2,74 (т, 1H, CH₂CO (β-Ala)); 2,81–2,84 (м, 1H, CH₂ (Asp)); 3,72–3,81 (м, 1H, CH₂ (Gly)); 3,98–4,17 (м, 4H, CH₂OCO); 4,76–4,83 (м, 1H, CH (Asp)); 7,53 (д, 1H, NH (Asp)).

Дигексадециловый эфир (N-трет-бутоксикарбонил)ГАМК-глицил-L-аспарагиновой кислоты (10b). К раствору 0,065 г (0,32 ммоль) Вос-γ-аминомасляной кислоты (**9b**) в 2 мл THF добавляли 0,080 (0,38 ммоль) DCC, 0,047 г (0,38 ммоль) 4-диметиламинопиридина, перемешивая при 0 °С, и раствор 0,184 г (0,29 ммоль) Gly-Asp(C₁₆)₂ (**8**) в 3 мл THF. Через 24 ч выпавший осадок отфильтровывали, реакцию массу промывали водой, растворитель отгоняли в вакууме. Получали продукт **10b** 0,184 г (76,8%), R_f(А) 0,68.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,87 (т, 6H, CH₃); 1,25 (с, 50H, CH₂); 1,41 (с, 9H, CH₃); 2,28 (т, 1H, CH₂CO (ГАМК)); 2,71–2,89 (м, 1H, CH (Asp)); 3,11–3,22 (м, 1H; CH₂-NH (ГАМК)); 3,97(т, 1H; CH₂ (Gly)); 4,01–4,20 (м, 5H, CH₂O-CO); 4,79–4,87 (м, 1H, CH (Asp)); 8,19 (д, 1H, NH (Asp)).

Дигексадециловый эфир β-аланил-глицил-L-аспарагиновой кислоты (11a). К 0,060 г (0,074 ммоль) соединения **10a** в 5 мл хлористого метилена при перемешивании добавляли трифторуксусную кислоту 0,76 г (6,68 ммоль). Смесь оставляли на 2,5 ч. Растворитель упаривали на ротонном испарителе. Остаток растворяли в хлороформе (30 мл), промывали 5%-м раствором NaHCO₃ (2×30 мл), органическую фазу сушили с помощью Na₂SO₄. Отгоняли растворитель в вакууме. Получали продукт **11a** 0,042 г (80%), R_f(В) 0,67.

Дигексадециловый эфир ГАМК-глицил-L-аспарагиновой кислоты (11b). Аналогично соединению **11a** из 0,178 г (0,22 ммоль) соединения **10b** получали продукт **11b** 0,078 г (49%), R_f(В) 0,15.

N,N'-ди-трет-бутоксикарбонил-тиомочевина (13). К раствору 0,571 г (7,5 ммоль) тиомочевины (**12**) в 150 мл THF при 0 °С добавляли 1,35 г (33,8 ммоль) NaN. Реакционную

массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Добавляли 3,60 г (16,5 ммоль) дитрет-бутилдикарбоната при 0 °С, полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Осадок отфильтровывали. Далее реакцию массу обрабатывали 5%-м раствором NaHCO₃ (10 мл), добавляли воду (140 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Органическую фазу сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали на ротонном испарителе. Получали 1,75 г (84%) соединения **13**, R_f(В) 0,50.

ИК-спектр (ν_{max}, см⁻¹): 3178 (N-H), 2990, 2937 (C-H), 1770, 1720 (C=O), 1560 (N-C=O), 1500 (C-N), 1370 (CH₃), 1335 (N-H), 1230 (CO-O), 1137 (C=S), 870, 770.

Дигексадециловый эфир (N,N'-ди-трет-бутоксикарбонил-гуанидино)β-аланил-глицил-L-аспарагиновой кислоты (14a). К раствору 0,050 г (0,18 ммоль) Вос-2-тиомочевины (**13**) в 15 мл THF добавляли 1 мл Et₃N и 0,090 г (0,35 ммоль) безводного сульфата меди(II). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 40 мин. Затем добавляли раствор 0,040 г (0,056 ммоль) соединения **11a** в 5 мл THF и оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 2 ч. Осадок отфильтровывали, реакцию массу промывали водой. Растворитель удаляли на ротонном испарителе. Получали продукт **14a** 0,076 г (80%), R_f(Г) 0,75.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,87 (т, 6H, CH₃); 1,24 (с, 40H, CH₂); 1,41–1,51 (м, 14H, CH₃); 1,60–1,79 (м, 5H, CH₂CH₂OCO); 2,62 (т, 1H, CH₂CO (β-Ala)); 3,38–3,49 (м, 1H, CH₂-NH (β-Ala)); 3,61–3,79 (м, 1H, CH₂-NH (Gly)); 4,03–4,16 (м, 1H, CH₂OCO); 8,08 (с, 1H, NH).

Дигексадециловый эфир (N,N'-ди-трет-бутоксикарбонил-гуанидино)ГАМК-глицил-L-аспарагиновой кислоты (14b). Аналогично из 0,070 г (0,097 ммоль) соединения **11b** получали продукт **14b** 0,088 г (94%), R_f(А) 0,69.

¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 0,87 (т, 6H, CH₃); 1,24 (с, 50H, CH₂); 1,41–1,49 (м, 14H, CH₃); 1,54–1,98 (м, 17H, CH₂CH₂OCO); 2,23–2,52 (м, 1H, CH₂CO (ГАМК)); 3,17 (т, 1H, CH₂-NH (ГАМК)); 3,95–4,00 (м, 1H, CH₂-NH (Gly)); 4,01–4,16 (м, 3H, CH₂OCO); 4,74–4,85 (м, 4H, CH (Asp)); 8,01 (с, 1H, NH).

Дигексадециловый эфир гуанидино-β-аланил-глицил-L-аспарагиновой кислоты (3). К 0,076 г (0,079 ммоль) соединения **14a** в хлористом метилена (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту 0,91 г (7,97 ммоль). Смесь оставляли на 3 ч. Растворитель отгоняли на ротонном

испарителе. Очистку проводили с помощью тонкослойной препаративной хроматографии на силикагеле в системе (B). Получали продукт **3** 0,048 г (70%), R_f (B) 0,30. Масс-спектр m/z : $[M]^+ = 751,6$

Дигексадециловый эфир гуанидино-ГАМК-глицил-L-аспарагиновой кислоты (4). К 0,080 г (0,083 ммоль) соединения **14b** в хлористом метиле (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту 1,23 г (8,28 ммоль). Смесь оставляли на 3 ч. Растворитель отгоняли на роторном испарителе. Очистку проводили с помощью тонкослойной препаративной хроматографии на пластинках с силикагелем в системе (A). Получали продукт **4** 0,060 г (82%), R_f (A) 0,30. Масс-спектр m/z : $[M]^+ = 765,6$.

Обсуждение результатов

В целях определения оптимальной структуры целевых лигандов для образования устойчивого комплекса с интегрином $\alpha_v\beta_3$ проведен молекулярный докинг. Были отобраны соединения-лиганды, представляющие собой аналоги RGD-пептида с гуанидиновыми производными ряда аминокислот вместо молекулы L-аргинина (**2**). Модифицированные таким образом лиганды позволяют оценить силу взаимодействия липотрипептидов с активным центром в α -субъединице

рецептора путем образования бидентатного солевого мостика (схема 1).

Молекулярное моделирование для оценки связывания лигандов с интегрином $\alpha_v\beta_3$ проведено с использованием двух программ: «слепой» докинг и докинг в активный сайт.

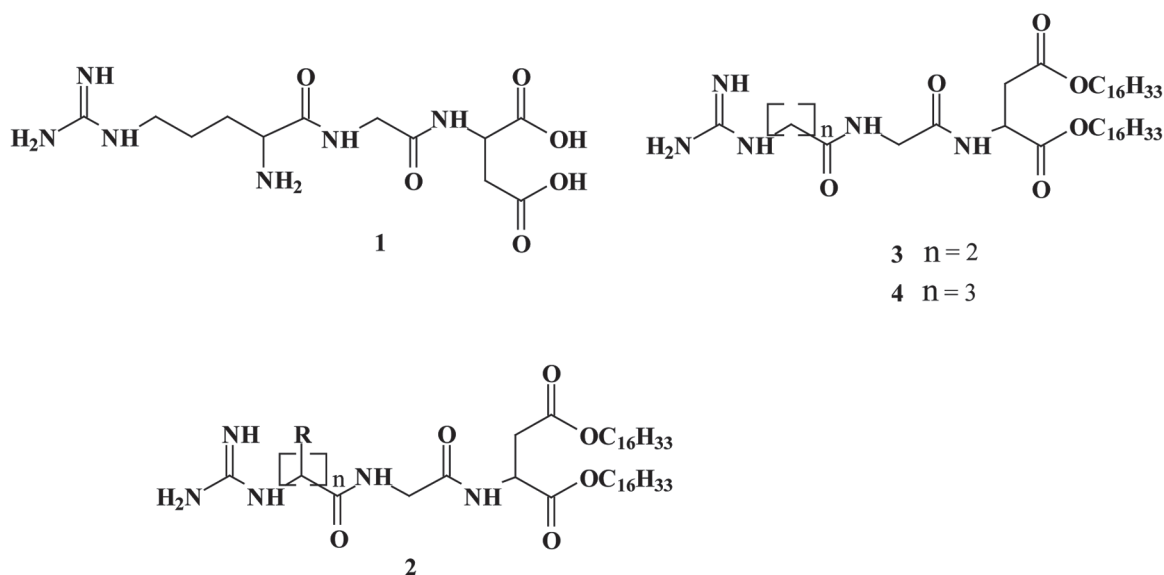
«Слепой» докинг подразумевает математическое моделирование взаимодействия лиганда со всей поверхностью белка без каких-либо предварительных знаний о сайте связывания. В настоящей работе в результате расчета «слепого» докинга получены сведения о значениях полной энергии связывания лигандов с мишенью (рис. 1).

Наилучшие результаты демонстрирует лиганд **4**, имеющий наибольшее абсолютное значение энергии взаимодействия 322,35 кДж/моль даже по сравнению с нативным лигандом RGD (**1**) 191,56 кДж/моль (рис. 2).

Докинг в активный сайт предполагает наличие данных о расположении активного сайта в мишени-рецепторе. В этом случае определяется способ взаимодействия (ориентация) лиганда в центре связывания. Результаты расчета докинга в активный сайт представлены на рис. 3.

Наибольшее абсолютное значение энергии обнаружено для лиганда **3** (4,8 ккал/моль), которое свидетельствует о сопоставимом результате с данными для нативного RGD-мотива и

Схема 1



$n = 1$, R=H (Gly), CH_3 (Ala), CH_2OH (Ser), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (Val), $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (Leu), $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ (Ile), $\text{CH}(\text{CH}_3\text{OH})$ (Thr), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (Phe), $(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_3$ (Met), $\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$ (His), $\text{CH}_2-\text{C}_2\text{H}_7\text{N}$ (Trp)

$n = 2$, R=H (b-Ala)

$n = 3$, R=H (GABA)

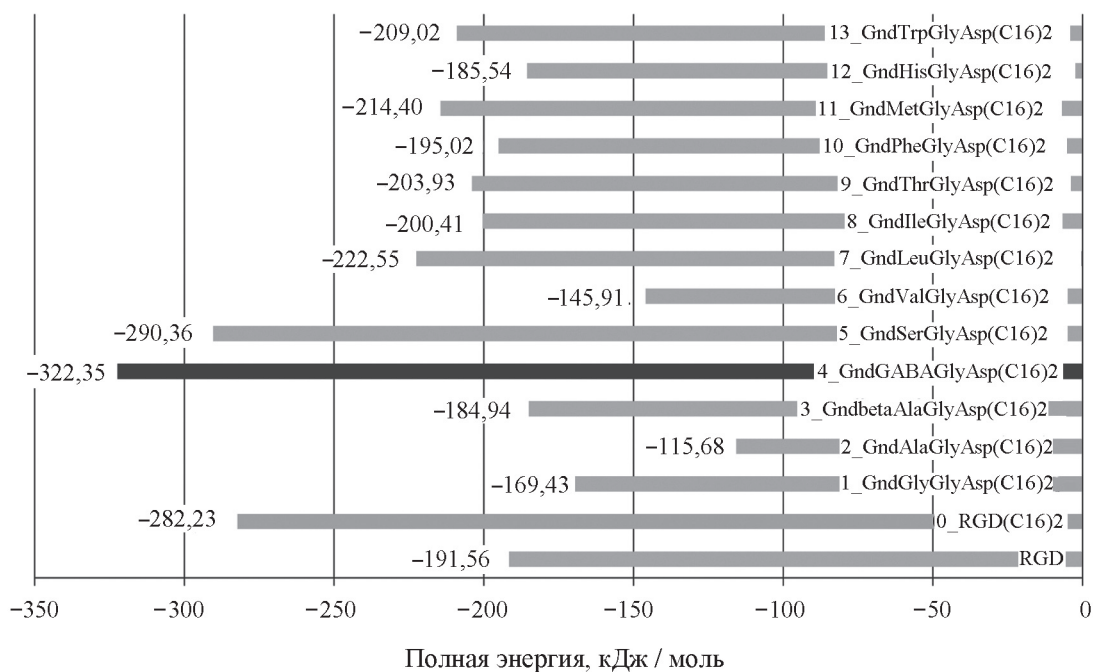


Рис. 1. Экспериментальные значения минимальных величин энергии взаимодействия лигандов с поверхностью белка-мишени

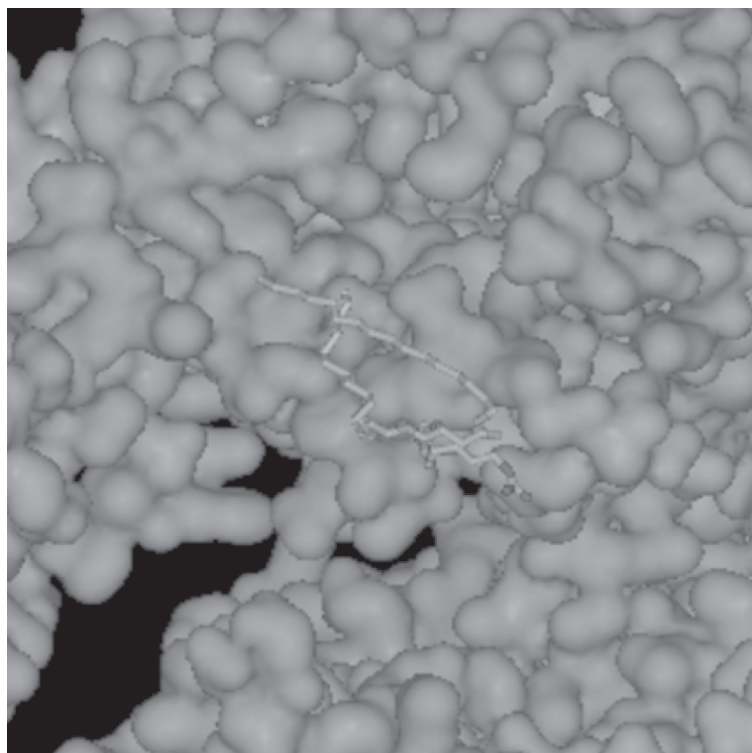


Рис. 2. Схематическое изображение предполагаемого взаимодействия лиганда 4 со всей поверхностью интегрина $\alpha_v\beta_3$

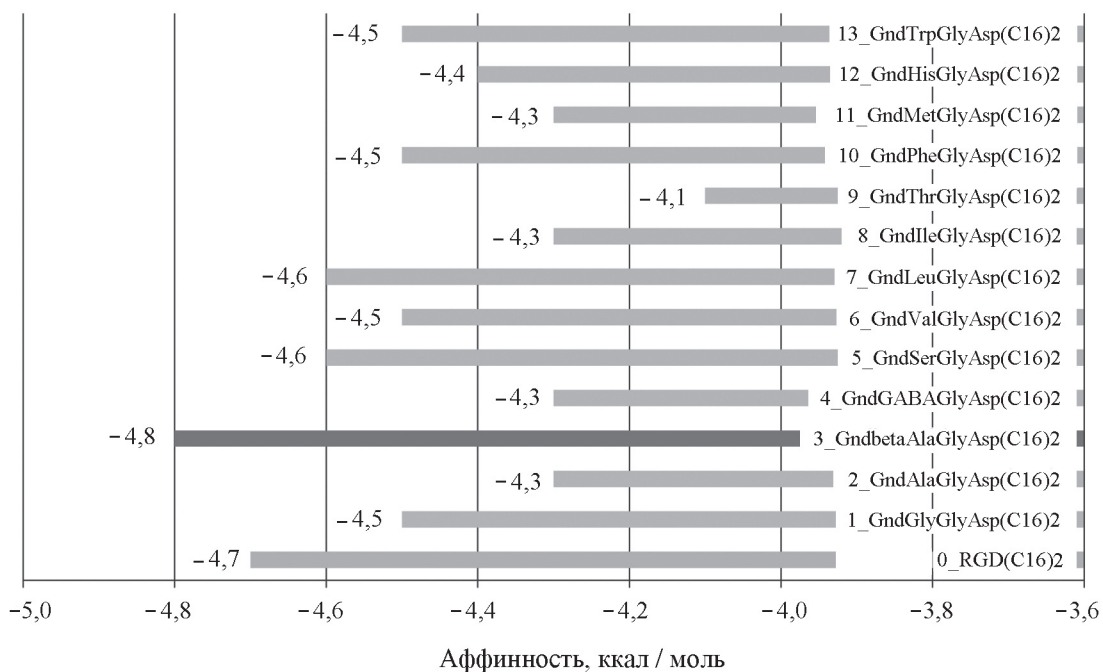


Рис. 3. Экспериментальные значения минимальных величин энергии взаимодействия лигандов с активным центром интегрин $\alpha_v\beta_3$

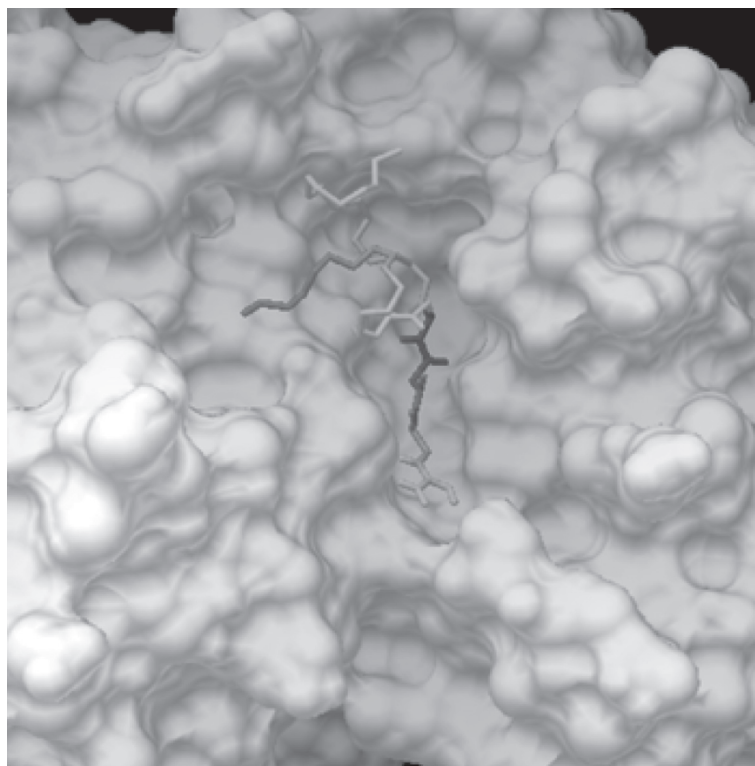
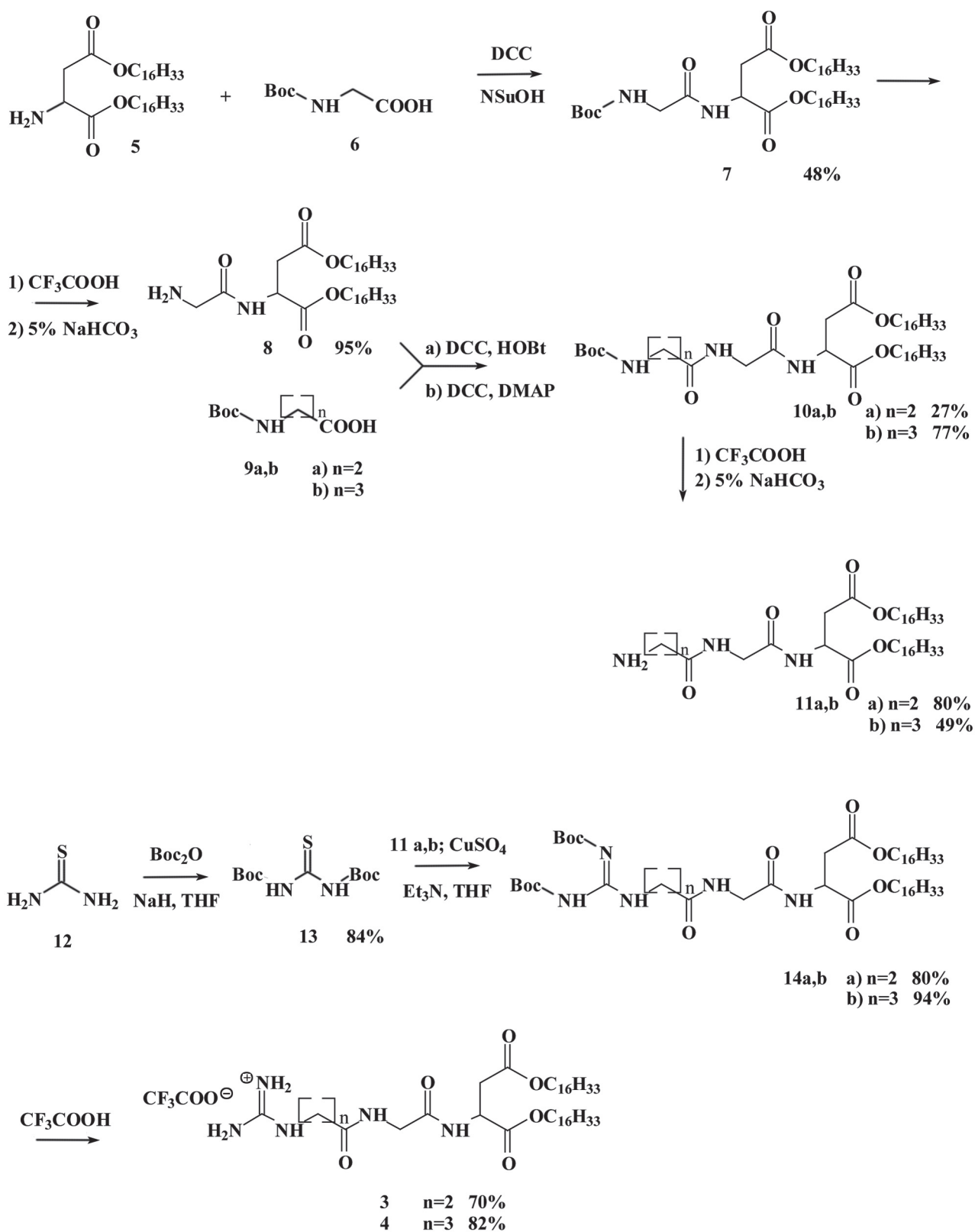


Рис. 4. Схематическое изображение предполагаемого взаимодействия лиганда **3** с активным центром интегрин $\alpha_v\beta_3$



по реакции тиомочевинны (**12**) с Wos_2O в присутствии NaNH [20].

Гуанидирование соединений **11a,b** проводили в присутствии безводного сульфата меди(II) в качестве катализатора. Структура полученных соединений **14a** и **14b** подтверждалась данными ^1H -ЯМР-спектроскопии. Вос-защитную группировку удаляли действием трифторуксусной кислоты. В масс-спектрах целевых соединений **3, 4** присутствовали пики молекулярных ионов.

Таким образом, в результате проделанной работы осуществлено молекулярное моделирование возможности образования устойчивых комплексов для модифицированных лигандов, позволяющее определить соединения-лидеры $\text{Gnd-GABA-Gly-Asp}(\text{C}_{16})_2$ и $\text{Gnd-}\beta\text{-Ala-Gly-Asp}(\text{C}_{16})_2$, которые потенциально обладают способностью эффективно связываться с биоминералом и ингибировать ее. Наиболее достоверными можно считать результаты направленного докинга, который выполняется непосредственно в активный сайт. Однако докинг носит предсказательный характер, поэтому для работы с полученными данными, а также для дальнейших исследований по взаимодействию лиганд – рецептор осуществлен химический синтез новых лигандов. Кроме того, полученные образцы имеют амфифильный характер, который позволяет использовать их для модификации и направленного транспорта к опухолевым клеткам липосомальных конструкций, содержащих противоопухолевые препараты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Katsamakos S., Chatzisideri T., Thysiadis S., Sarli V. // *Future Med Chem.* 2017. Vol. 9. N 6. P. 579–604 (DOI: 10.4155/fmc-2017-0008).
2. Wang L., Song L., Li J., Wang Y., Yang C., Kou X., Xiao B., Zhang W., Li L., Liu S., et al. // *Cancer Sci.* 2019. Vol. 110. N 10. P. 3157–3172 (DOI: 10.1111/cas.14172).
3. Chen H., Niu G., Wu H., Chen X. // *Theranostics.* 2016. Vol. 6. N 1. P. 78–92 (DOI: 10.7150/thno.13242).
4. Ludwig B. S., Kessler H., Kossatz S., Reuning U. // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13. P. 1711 (DOI: 10.3390/cancers13071711).
5. Xiong J.-P., Stehle T., Zhang R., Joachimiak A., Frech M., Goodman S.L., Arnaout M.A. // *Science.* 2002. Vol. 296. N 5565. P. 151–155 (DOI: 10.1126/science.1069040).
6. Li N., Qiu S., Fang Y., Wu J., Li Q. // *Biology.* 2021. Vol. 10. P. 688 (DOI: 10.3390/biology10070688).
7. Pierschbacher M.D., Ruoslahti E. // *Nature.* 1984. Vol. 309. N 5963. P. 30–33 (DOI: 10.1038/309030a0).
8. Nieberler M., Reuning U., Reichart F., Notni J., Wester H.-J., Schwaiger M., Weinmüller M., Räder A., Steiger K., Kessler H. // *Cancers (Basel).* 2017. Vol. 9. P. 116 (DOI: 10.3390/cancers9090116).
9. Fu S., Xu X., Ma Y., Zhang S., Zhang S. // *J. Drug Target.* 2019. Vol. 27. N 1. P. 1–11 (DOI: 10.1080/1061186x.2018.1455841).
10. Liu S. // *Bioconj Chem.* 2015. Vol. 26. N 8. P. 1413 (DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00327).
11. Alipour M., Baneshi M., Hosseinkhani S., Mahmoudi R., Jabari Arabzadeh A., Akrami M., Mehrzad J., Bardania H. // *J Biomed Mater Res A.* 2020. Vol. 108. N 4. P. 839–850 (DOI: 10.1002/jbm.a.36862).
12. Hatley R.J.D., Macdonald S.J.F., Slack R.J., Le J., Ludbrook S.B., Lukey P.T. // *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018. Vol. 57. N 13. P. 3298–3321 (DOI: 10.1002/anie.201707948).
13. Stepanenko E.G., Sebyakin Yu.L. // *Bioorg Khim.* 2004. Vol. 30. N 2. P. 111–113 (DOI: 10.1023/b:rubi.0000023094.72361.c7).
14. Bellis S.L. // *Biomaterials.* 2011. Vol. 32. N 18. P. 4205–4210 (DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.02.029).
15. Ahmed K.S., Hussei S.A., Ali A.H., Korma S.A., Lipeng Q., Jinghua C. // *J. Drug Target.* 2018. Vol. 27. P. 742 (DOI: 10.1080/1061186x.2018.1527337).
16. Nikam N.R., Patil P.R., Vakhariya R.R., Magdum C.S. // *Asian Journal of Pharmaceutical Research.* 2020. Vol. 10. P. 23 (DOI: 10.5958/2231-5691.2020.00005.2).
17. RCSB Protein Data Bank. 2022 (URL: <https://www.rcsb.org>).
18. Denieva Z.G., Romanova N.A., Bodrova T.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 74. N 6. P. 300 (DOI: 10.3103/s0027131419060087).
19. Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 75. N 6. P. 320–327 (DOI: 10.3103/s0027131420060048).
20. Korotkin M.D., Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Fine Chemical Technologies.* 2022. Vol. 17. N 1. P. 50 (DOI: 10.32362/2410-6593-2022-17-1-50-64).
21. Loseva A.A., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2019. Vol. 55. N 12. P. 1827 (DOI: 10.1134/s1070428019120030).

Информация об авторах

Михайлова Анастасия Юрьевна – магистр кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА, c-221@yandex.ru;

Буданова Ульяна Александровна – доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА, канд. хим. наук, c-221@yandex.ru;

Себякин Юрий Львович – профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, РТУ МИРЭА, профессор, докт. хим. наук, c-221@yandex.ru.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 05.09.2022;
одобрена после рецензирования 12.10.2022;
принята к публикации 14.10.2022.