

Получение новых ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и определение их биологической активности.

Научный руководитель – Зиневич Татьяна Витальевна

Маслов Иван Олегович

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия

E-mail: i0ann@bk.ru

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) - фермент, участвующий в метаболизме углеводов, его ингибирование у больных сахарным диабетом 2-го типа приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина. Такой способ терапии наиболее удобен и в настоящее время широко изучается. Несколько ингибиторов ДПП-4 уже применяются в клинической практике, однако они обладают выраженными побочными эффектами и нестабильностью структуры, что позволяет задуматься о поисках новых ингибирующих фермент молекул [1, 2].

Настоящее исследование нацелено на синтез низкомолекулярных структур, получаемых в условиях пептидного синтеза путем ацилирования различных производных цианопирролидина бета-аминокислотами. Поскольку структура цианопирролидина напоминает аминокислоту Pro (ДПП-4 высокоспецифично узнает Pro и Ala в пептидах), вышеописанные амиды способны конкурировать с естественными субстратами фермента за его активный центр [3]. Использование стереоизомеров неприродных аминокислот также является ключевым моментом в изучении механизма ингибирования.

В работе был осуществлен синтез библиотеки соединений (структуры подтверждены методами ЯМР и LC/MS), проведена первичная оценка ингибирующей активности *in vitro* спектрофотометрическим методом на рекомбинантной ДПП-4, исследован токсический эффект синтезированных соединений на суточной диплоидной культуре клеток кожи и мышц эмбриона человека путем исследования внешних качеств и пролиферативной способности клеток методом фотодетекции. Наиболее активные молекулы из синтезированной библиотеки пройдут более детальные исследования *in vitro* и *in vivo*.

Источники и литература

- 1) Augustyns K, Van der Veken P, Senten K, Haemers A. The therapeutic potential of inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) and related proline-specific dipeptidyl aminopeptidases // *Curr Med Chem.* 2005;12(8):971-98
- 2) Moses RG et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. // *Diabetes Obes Metab.* 2014 May;16(5):443-50
- 3) Peters J.-U. 11 Years of cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2007. V. 7. № 6. P. 579-595