**Синтез и исследование G4-лигандов на основе производных бензимидазо[1,2-с]пиримидин-1-она и нафто[2',1':4,5]имидазо[1,2-с]пиримидин-11-она**

***Слушко Г. К.1,2, Камзеева П. Н.2, Дагаев Н. Д.3, Варижук А.М.4, Аралов А. В.2***

*Студент, 2 курс специалитета*

*1Российскийхимико-технологическийуниверситетимени Д.И. Менделеева, Москва, Россия  
2Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова российской академии наук  
3Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского  
4Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства, Москва, Россия*

*E-mail:* [*slushko.georgij@mail.ru*](mailto:slushko.georgij@mail.ru)

Богатые гуанином последовательности ДНК, содержащиеся в теломерах и промоторах ряда онкогенов, способны образовывать G-квадруплексы (G4), неканонические вторичные структуры нуклеиновых кислот. Стабилизация данных структур с помощью малых молекул может ингибировать активность теломеразы и обеспечивать регулирование экспрессии онкогенов **[1]**. Трициклический остов, который был выбран нами за основу для дизайна G4-лигандов, образуется в результате воздействия п-бензохинона, метаболита бензола, на остатки цитозина в ДНК **[2]**.

Были синтезированы производные трициклического бензимидазо[1,2-c]пиримидин-1-она и тетрациклического нафто[2',1':4,5]имидазо[1,2-c]пиримидин-11-онона, содержащие одну или две боковые алкильные цепи с амино-, диметиламино- или гуанидиновыми группами.

Большая часть соединений эффективно стабилизировала G4 (при концентрациях лиганда и G4-мишени 1 и 20 мкМ соответственно (1:20) ∆T до 38°С) в экспериментах по FRET-плавлению, при этом диаминозамещенные бензопроизводные продемонстрировали значительные G4-стабилизирующие свойства и селективность по сравнению с дуплексной ДНК. Результаты исследований по конкурентному FRET-плавлению в присутствии дуплексной ДНК позволили обнаружить G4-мишени, с которыми идет наиболее селективное связывание. Для них методом микроскопического термофореза (МСТ) были определены константы диссоциации, принадлежащие диапазону 0,4-5,6 мкМ. Проведенные исследования цитотоксичности синтезированных соединений посредством МТТ-теста на клеточных линиях HEK293T, MCF7, A549, VA13 показали, что большинство соединений не оказывали существенное воздействие, однако один из полученных G4-лигандов ингибировал метаболическую активность клеток аденокарциномы легкого A549’ в субмикромолярной концентрации (0,2±0,5 мкМ), демонстрируя индекс селективности относительно линии нормальных легочных фибробластов VA13 SI(VA13/A549’)=310.

Полученные на настоящий момент результаты свидетельствуют о перспективности предложенных остовов, и в будущем планируется работа по исследованию механизма воздействия соединений на опухолевые клетки и оптимизация лидерных структур.

**Литература**

1. Cimino-Reale G., Zaffaroni N., et. al. Emerging Role of G-quadruplex DNA as Target in Anticancer Therapy // *Curr. Pharm. Des*. 2016. Vol. 22. P. 6612-6624.

2. Linhart I., Mikeš P., et. al. DNA Adducts Formed from p-Benzoquinone, an Electrophilic Metabolite of Benzene, Are Extensively Metabolized in Vivo // *Chemical Research in Toxicology.* 2011. Vol. 24. P. 383–391.