**Липофильные пуриновые нуклеозиды – перспективные ингибиторы   
тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 – фермента системы репарации ДНК**

***Зенченко А.А.***

*Аспирант, 4 год обучения*

*Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН)*, *Москва, Россия*

*E–mail: kolomatchenkoa*[*@yandex.ru*](mailto:ivanov@yandex.ru)

Фермент системы репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является одной из возможных причин лекарственной устойчивости раковых клеток, и относится к числу перспективных мишеней при проведении противоопухолевой терапии, основанной на применении ингибиторов фермента топоизомеразы 1 (Top1) [1]. Ингибирование Tdp1 может значительно усилить терапевтический эффект традиционных препаратов-ингибиторов Top1, поэтому разработка новых эффективных ингибиторов Tdp1 является актуальной задачей для медицинской химии с целью увеличения эффективности проведения противоопухолевой терапии. Важную роль в процессе связывания Tdp1 с комплексом Top1-ДНК играют гидрофобные взаимодействия, поэтому нуклеозидные аналоги, содержащие в своей структуре гидрофобные фрагменты, являются перспективными ингибиторами Tdp1 [2].

Мы показали, что для проявления высокой ингибиторной активности в отношении Tdp1 необходимо наличие липофильных остатков бензойной кислоты, в составе углеводного фрагмента нуклеозида. Повышение липофильности соединений путем увеличения количества введённых бензоильных групп приводило к значительному усилению ингибиторного эффекта нуклеозидов в отношении Tdp1 [1].

В ходе трёхстадийного синтеза были синтезированы новые производные пуриновых нуклеозидов, содержащие различные липофильные заместители в составе как гетероциклического основания, так и углеводного фрагмента, которые демонстрировали высокие показатели ингибиторной активности в отношении Tdp1 (IC50 = 0.13–1.00 мкМ). Нами было показано, что ключевую роль в проявлении ингибиторной активности нуклеозидов в отношении Tdp1 оказывает наличие остатка 2′,3′,5′-три-*О*-бензоил-β-D-пентафуранозы, однако дальнейшее варьирование различных гидрофобных заместителей в *N*6-положении в ряде случаев приводило к ещё большему усилению ингибиторного эффекта [3]. С другой стороны, альтернативой наличию три-*О*-бензоильного фрагмента в составе рибофуранозы и дополнительного заместителя в 6 положении пуринового гетероцикла является введение двух объемных липофильных тритильных групп в 5′-положение углеводного фрагмента и *N*6-положение аденина, что также приводит к высокой ингибиторной активности в отношении Tdp1 [3].

В результате, полученные липофильные производные пуриновых нуклеозидов эффективно ингибировали фермент репарации ДНК Tdp1 в субмикромолярных концентрациях. Данные соединения в дальнейшем могут рассматриваться в качестве перспективных кандидатов для создания на их основе новых прототипов лекарственных средств, используемых в комбинированной терапии опухолей.

**Литература**

1. Дреничев М.С., Иванов Г.А., Ословский В.Е., Курочкин Н.Н., Зенченко А.А., Михайлов С.Н., Дырхеева Н.С., Захаренко А.Л., Лаврик О.И. Средство для ингибирования фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека на основе производных пентафуранозилнуклеозидов:Патент РФ №2748103.Опубл.19.05.21.Бюл.14.

2. Речкунова Н. И., Лебедева Н. А., Лаврик О. И. Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1- новый участник репарации апуриновых/апиримидиновых сайтов в ДНК // Биоорганическая химия. 2015. T. 41. № 5. C. 531–538.

3. Зенченко А.А. Синтез и биологическая активность цитокининовых нуклеозидов. Автореф. дисс. канд. хим. наук. Москва 2022.