**Оптимизация синтеза поликатионного амфифила для генной терапии**

***Милагина С.В.***

*Студент, 3 курс бакалавриат*

*МИРЭА‑Российский технологический университет,  
Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

*E–mail:* [*milagina.s.v@yandex.ru*](mailto:milagina.s.v@yandex.ru)

Генной терапией называют совокупность методов лечения заболеваний, основанных на доставке терапевтических нуклеиновых кислот (ТНК) в клетки организма. Одним из перспективных способов доставки ТНК является использование катионных липосом, способных упаковать и защитить ТНК на пути к месту ее действия. В составе катионных липосом могут использоваться несколько компонентов, однако за упаковку ТНК отвечают катионные амфифилы, которые состоят из четырех основных структурных единиц: (поли)катионная группа, спейсерная группа, линкерная группа и гидрофобный домен. Структура амфифила играет ключевую роль в эффективности доставки ТНК катионными липосомами.

Ранее в нашей лаборатории был получен димерный поликатионный амфифил 2Х3 на основе природных компонентов – спермина и холестерина. Катионные липосомы на его основе показали высокую эффективность доставки различных типов ТНК [1, 2]. Так, в случае доставки плазмидной ДНК трансфицировалось 75% клеточной популяции НЕК293 при относительной интенсивности флуоресценции 42 отн. ед., в то время как доставка малой интерферирующей РНК приводила к ингибированию экспрессии белка до уровня 12% по сравнению с необработанными клетками. Во всех случаях эффективность липосом 2Х3 превосходила эффективность коммерческого трансфектанта Липофектамин2000. Для того, чтобы расширить область применения данных липосом необходимо найти максимально простой, быстрый и выгодный способ получения их основного компонента – амфифила 2Х3. Таким образом, цель данной работы заключалась в оптимизации синтеза поликатионного амфифила, для чего были опробованы новые подходы к проведению реакции конденсации гидрофильной и гидрофобной части соединения.

Одним из возможных путей оптимизации стадии конденсации гидрофильной и гидрофобной части является реакция Мицунобу, которая позволяет конденсировать карбоновые кислоты и другие нуклеофилы со спиртами в мягких условиях. Синтез осуществлялся в несколько этапов. Вначале из региоселективно защищенного производного спермина получали бис-2,4-динитробензолсульфонамид, используемый далее в качестве «карбоксильной» компоненты реакции Мицунобу. Затем провели реакцию Мицунобу между сульфонамидом и полученным ранее гидроксипроизводным холестерина в различных условиях. На последних стадиях удаляли защитные группы.

Таким образом, в ходе работы было опробовано несколько условий проведения реакции Мицунобу между гидроксипроизводным холестерина и сульфонамидным производным спермина, что позволило оптимизировать синтез целевого поликатионного амфифила для генной терапии.

**Литература**

1. Markov O.O. et al. Novel cationic liposomes provide highly efficient delivery of DNA and RNA into dendritic cell progenitors and their immature offsets // J. Control Release. 2012. Vol. 160. P. 200-210.

2. Maslov M.A. et al. Novel cholesterol spermine conjugates provide efficient cellular delivery of plasmid DNA and small interfering RNA // J. Control Release. 2012. Vol. 160. P. 182-193.