**Твердофазный вариант азид-алкинового циклоприсоединения для синтеза конъюгатов олигонуклеотидов с низкомолекулярными транспортными лигандами**

***Протазанова О.С.1,2, Малова Е.А.2***

*Студентка, 4 курс бакалавриата*

*1Новосибирский государственный университет,
факультет естественных наук, Новосибирск, Россия*

*2Институт биологии и фундаментальной медицины СО РАН,*

*Новосибирск, Россия*

*E-mail:* *o.protazanova@g.nsu.ru*

С ростом интереса к применению олигонуклеотидов как терапевтических препаратов возрастает внимание к проблеме их транспорта через клеточную мембрану и, как следствие, к поиску новых и сравнению по эффективности уже существующих подходов к синтезу конъюгатов олигонуклеотидов с молекулами и/или системами, обеспечивающими направленную доставку, например, специфичными к определенным клеточным рецепторам или повышающим трансмембранное проникновение. Широко известная реакция «клик-химии», или азид-алкинового циклоприсоединения, позволяющая соединять молекулы различного состава и размера [1], является в настоящее время одним из наиболее популярных методов получения конъюгатов, в которых олигонуклеотид и адресующая молекула соединены ковалентной связью.

Наиболее эффективной разновидностью реакции «клик-химии» является медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение (СuAAC). Взаимодействие характеризуется региоселективностью — в качестве единственного продукта реакции получается 1,4-дизамещённый 1,2,3-триазол [2].

В настоящее время при использовании «клик-химии» для получения конъюгатов олигонуклеотидов с различными молекулами в большинстве случаев оба реагента предварительно растворяют для проведения реакции в гомофазном режиме. Однако использование гетерофазного варианта азид-алкинового циклоприсоединения обладает значимыми преимуществами перед гомофазным взаимодействием: возможность использования химически синтезированных биополимеров, в частности олигонуклеотидов, сразу после автоматического синтеза без предварительного отщепления от твердого носителя; проведение нескольких последовательных циклов СuAAC для увеличения конверсии; удаление непрореагировавших компонент реакционной смеси, в частности, ионов меди и органических азидов промывкой соответствующего растворителя; возрастание практического интереса общества к аналитическим устройствам, использующим иммобилизированные на поверхности детектора биологические молекулы [1, 3].

В нашей работе было проведено сравнение эффективности различных условий гетерофазной реакции азид-алкинового циклоприсоединения между гомотимидилатами, содержащими концевую алкинильную группу, и органическими азидами с заместителями различной длины и разветвленности углеводородного скелета.

*Выражаю благодарность научному руководителю Мещаниновой Марии Ивановне.*

*Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, номер государственной регистрации 121031300042-1.*

**Литература**

1. Farzan V. M. Automated solid-phase click synthesis of oligonucleotide conjugates: From small molecules to diverse N-acetylgalactosamine clusters // Bioconjugate Chemistry. 2017. Vol. 28. P. 2599-2607.
2. Meldal M., Tornøe C. W. Cu-catalyzed azide−alkyne cycloaddition // Chemical reviews. 2008. Vol. 108. P. 2952-3015.
3. Sun X. L. Carbohydrate and protein immobilization onto solid surfaces by sequential diels−alder and azide−alkyne cycloadditions // Bioconjugate chemistry. 2006. Vol. 17. P. 52-57.