

человека), A-172 (глиобластома человека), PANC-1 (аденокарцинома протоков поджелудочной железы человека), HeLa (аденокарцинома шейки матки человека). Цитотоксичность соединения определяли после 24 и 72 ч действия по методу МТТ-теста. Профиль клеточного цикла изучали методом проточной цитофлуориметрии. Уровень экспрессии генов *p21*, *14-3-3*, *pcna*, *noxa* и *sod2* определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием реакционной смеси qPCRMix-HS SYBR (Евроген, Россия) после 12 ч действия комплекса в дозе IC_{50} .

Результаты. Показано, что комплекс ИНК-2 обладает токсичностью для опухолевых клеток всех изученных линий. Наибольшую цитотоксичность исследуемый комплекс проявил на линии A-172 (87 мкМ), а наименьшую — на клетках линии PANC-1 (189 мкМ). Анализ клеточного цикла при действии комплекса ИНК-2 выявил существенное снижение количества клеток в фазах G_1 и G_2/M , а также накопление клеток в области $subG_1$, что говорит об индукции клеточной гибели. В клетках A-172 комплекс ИНК-2 вызывает значительную активацию экспрессии гена остановки клеточного цикла *p21* и проапоптотического гена *noxa*.

Заключение. Показано, что комплекс платины (IV) с лигандами — производными ИНК-2 — оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки разных типов; самая высокая токсичность показана для клеток глиобластомы A-172. Цитотоксическое действие комплекса ИНК-2 на клетки A-172 сопровождается выраженным изменением клеточного цикла и экспрессии генов, участвующих в регуляции пролиферации и клеточной гибели.

Д.А. Груздев¹, В.О. Устинова¹, А.Ю. Вигоров¹, Г.Л. Левит¹, В.А. Ольшевская², В.П. Краснов¹

ПОЛУЧЕНИЕ КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИХ ПСЕВДО-ДИПЕПТИДОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ, НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Введение. Производные 1,2-дикарба-клозо-додекаборанов (карборанов) представляют интерес в качестве агентов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) опухолей. Важным путем оптимизации агентов для БНЗТ является введение в их структуру фрагментов природных аминокислот. Известно, что транспорт и биологическая активность хиральных соединений существенно зависят от их пространственной конфигурации и оптической чистоты.

Цель исследования — разработать методы получения дипептидов на основе природных (S) — аминокислот и планарно-хиральных (3-ациламино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил) уксусных кислот.

Материалы и методы. Защищенные псевдо-дипептиды получены исходя из *трет*-бутиловых, метиловых и 1-адамантиловых эфиров (S) — аминокислот (валина, фенилаланина и др.) и рацемических карборансодержащих *N*-ацил-аминокислот. Показано, что с наибольшим выходом

конденсация протекает при использовании метода смешанных ангидридов. Поскольку исходные *N*-ациламино кислоты на основе карборана имеют в своей структуре хиральную плоскость, дипептиды на их основе представляют собой смеси диастереомеров. Нами разработаны методы анализа и разделения диастереомерных борсодержащих пептидов, в каждом случае получены индивидуальные стереоизомеры (*de* > 95 % по данным ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР).

Расщепление *трет*-бутиловых эфиров под действием трифторуксусной кислоты позволило получить карборанил-дипептиды со свободной карбоксильной группой. Карборансодержащие *N*-ациламино кислоты получены в диастереомерно чистом виде (*de* > 95 %). Абсолютная конфигурация всех полученных соединений определена методом рентгеноструктурного анализа.

Результаты. Синтезирован ряд новых *C*- и *N*-защищенных псевдо-дипептидов на основе планарно-хиральной борсодержащей аминокислоты. Проведен кислотный гидролиз *трет*-бутиловых эфиров карборанил-дипептидов. Исследованы возможности получения индивидуальных стереоизомеров пептидов, имеющих в структуре остаток карборана.

Заключение. Полученные соединения представляют интерес в качестве потенциальных агентов для БНЗТ, а также полупродуктов в синтезе ополетропных карборансодержащих олигопептидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 16-33-60122).

Д.А. Груздев¹, Г.Л. Левит¹, В.А. Ольшевская², В.П. Краснов¹ СИНТЕЗ НОВЫХ БОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ (S) — ГЛУТАМИНА И (S) — АСПАРАГИНА КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ БНЗТ ОПУХОЛЕЙ

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Введение. Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — важный современный подход к лечению онкологических заболеваний. Метод предусматривает комбинированное использование борсодержащих химических агентов и облучение тепловыми нейтронами. Производные биомолекул, содержащие фрагменты 1,2-дикарба-клозо-додекаборанов (карборанов), привлекают к себе пристальное внимание в связи с поиском эффективных агентов для БНЗТ. Известно, что клетки злокачественных новообразований активно утилизируют аминокислоты и соединения на их основе. Производные полифункциональных аминокислот, содержащие фрагмент карборана в боковой цепи и имеющие свободные карбоксильную и аминогруппы в альфа-положении, являются привлекательными соединениями с точки зрения доставки бора внутрь опухолевых клеток.

Цель исследования — получить производные (S) — глутаминовой и (S) — аспарагиновой кислот со свободными функциональными группами в альфа-положении, содержащих остаток карборана в боковой цепи.

Материалы и методы. *Трет*-бутиловые эфиры *N*-*трет*-бутоксикарбонил (Boc) — (S) — глутамина и Boc- (S) —