

# СЕКЦИЯ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПЕПТИДОВ С АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*Алексеев А.А., Брылев М.И., Королев В.Л., Лоторев Д.С., Павлова Л.А.*  
Первый Московский государственный медицинский университет  
119048, г. Москва, Нахимовский пр., д. 45

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти населения в России. Наиболее часто в основе сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеротромбоз. Атеротромбоз – процесс патологического тромбообразования, который ведет к таким осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. В образование тромба значимую роль играет гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов, так как показано, что конечным звеном в агрегации тромбоцитов является связывание фибриногена с активированными GP IIb/IIIa-рецепторами тромбоцитов.

Гетеродимер IIb/IIIa представляет собой комплекс двух субъединиц. Субъединица GPIIb состоит из ковалентно связанных дисульфидной связью тяжелой (116 кД) и легкой (22 кД) цепей. Тяжелая цепь находится на поверхности тромбоцита, в то время как легкая является трансмембранным белком. Субъединица GPIIa представляет собой гликозилированный полипептид с массой 92 кД, который состоит из трех доменов – внеклеточного на N-конце, трансмембранного и цитоплазматического домена на С-конце.

Ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов являются наиболее мощными антиагрегационными препаратами, используемые в кардиологии. Нами выполнено моделирование эффективности связывания белка интегрин  $\alpha_{IIb}/\beta_3$  с пептидами с использованием программы «Алгокомб», модифицированной для учета внутренних нековалентных взаимодействий лиганда и явного учета молекул воды в сайте связывания. Проведен расчет эффективности связывания с белком для 20000 пептидов.

Серия наиболее эффективных, согласно прогнозу, соединений: His-Ile-Gly-Asp-Asp; Arg-Phe-Ala-Asp-Asp; Arg-Met-Ala-Asp-Asp; Arg-Phe-Gly-Asp-Asp; Met-His-Ala-Asp-Asp была нами синтезирована на пептидном синтезаторе Applied Biosystems 433A с использованием стратегии FastMoc 0.25. Очистку пептидов осуществляли с помощью высокоэффективного препаративного жидкостного хроматографа PuriFlash 450 (InterChim). Строение синтезированных соединений подтверждено методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и хромато-масс-спектрологии. Спектры

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе Bruker Avance 600 mhz. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе Waters MSD SQD – ESI с УФ- и масс-спектрометрическими детекторами.

Исследование агрегации проводили по методу Борна. Для проведения исследования применяли двухканальный лазерный анализатор агрегации тромбоцитов/счетчик 230LA-2 (НПФ «Биола»). Объем пробы составлял 300 мкл. Время проведения измерения – 8 мин. В качестве индуктора использовали АДФ в концентрации 50 мкМ. Получаемые агрегатограммы представляют собой зависимость степени агрегации от времени, прошедшего после добавления индуктора агрегации. Изучаемые соединения (в виде водного раствора, при необходимости, содержащего ДМСО до 0.2 %) добавляли в пробу до внесения индуктора агрегации (АДФ).

Полученные результаты показали наличие доз-зависимого ингибирования АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов. Выявлено, что наиболее активным ингибитором оказался пентапептид His-Ile-Gly-Asp-Asp, что соответствует результатам моделирования.

Полумаксимальное ингибирование ( $\text{IC}_{50}$ ) достигалось при концентрации His-Ile-Gly-Asp-Asp равной 15.4 мкМ.

## КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ТИОМЕТИЛИРОВАНИЕ

### 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*Ахмадиев Н.С., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г.*

Институт нефтехимии и катализа УНЦ РАН

450075, г. Уфа, пр. Октября, д. 141

Тел/факс: (347) 2842750, e-mail: vnirara@mail.ru

Хорошо известны [1] хемоселективные каталитические реакции 1,3-дикарбонильных соединений с SH-кислотами по C=O группам с образованием стабильных моно- и бис-1,3-дителианов. Вместе с тем имеются сведения о тиометилировании по  $\alpha$ -метиленовому положению фенил-1,3-бутандиона под действием смеси « $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$ » в присутствии промотора  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  с образованием 1,3-дителиана [2].

В настоящей работе изучено тиометилирование 1,3-дикарбонильных соединений (малоновый эфир **1a**, 2,4-пентандион **1b**, 1-фенилбутан-1,3-дион **1c**, 1,3-дифенилпропан-1,3-дион **1d**) под действием  $\text{CH}_2\text{O}$  и SH-кислот с участием катализаторов. В качестве SH-кислот использовали  $\text{H}_2\text{S}$ ;  $\text{HS}(\text{CH}_2)_n\text{SH}$ , где  $n = 2-6$ ;  $\text{HS}(\text{C}_2\text{H}_4-\text{O})_2\text{C}_2\text{H}_4\text{SH}$ ;  $\text{HS}-n-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-n-\text{SH}$ .