

Изучение влияния линкера в структуре лигандов ПСМА на их аффинность и получение флуоресцентных конъюгатов на их основе

Нименко Е.А., Успенская А.А, Мачулкин А.Э.

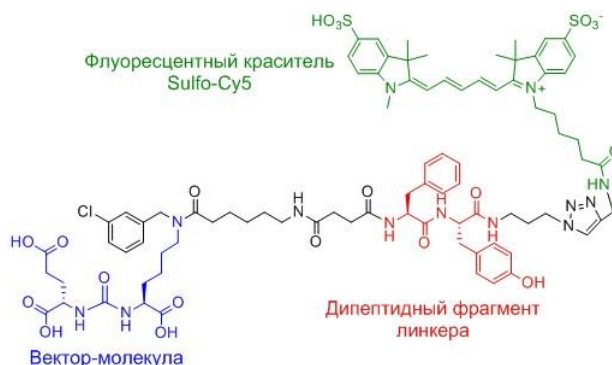
Студентка 6 курса

Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия

E-mail: nimenkoea@mail.ru

Наиболее перспективной белковой мишенью для адресной доставки препаратов в клетки рака предстательной железы является простатический специфический мембранный антиген (ПСМА). В настоящее время в качестве агентов для адресной доставки препаратов в клетки опухоли используются конъюгаты, состоящие из лиганда, который включает в себя вектор-молекулу, селективно связывающегося с ПСМА, и линкер, и диагностического или терапевтического препарата. Актуальной задачей в настоящее время является получение новых селективных ПСМА лигандов. Одним из перспективных фрагментов для варьирования структуры является линкер, и, в частности, его дипептидная составляющая из-за ее взаимодействия с гидрофобным сайтом активного центра белка [1].

В данной работе было синтезировано 10 новых лигандов ПСМА, содержащих аминокислоты фенилаланин и тирозин различной конфигурации во фрагменте линкера, а также была изучена их аффинность. В результате испытаний *in vitro* был отобран лиганд, показавший лучшую аффинность ($IC_{50} = 9 \pm 3$ нМ), что на порядок превосходит немодифицированный ингибитор на основе мочевины ($IC_{50} = 547 \pm 389$ нМ) и РМРА-2 ($IC_{50} = 80 \pm 24$ нМ) [2]. На его основе был получен конъюгат, содержащий флуоресцентную метку Sulfo-Cy5.



Испытания *in vitro* полученного конъюгата на различных клеточных линиях показали его селективность к ПСМА экспрессирующим культурам и низкую цитотоксичность. Также в ходе испытаний *in vivo* и *ex vivo* была показана высокая аккумуляция препарата в опухоли. Более того был измерен коэффициент распределения н-октанол-вода ($\log D = -1.2$), характеризующий липофильные свойства молекулы. Полученный конъюгат в перспективе может быть использован для проведения интраоперационной визуализации опухоли.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70089

Литература

1. Uspenskaya A. et al., Influence of dipeptide linker configuration on the activity of PSMA ligands // Mendelevov Communications, 2020, №30, 756-759
2. Machulkin A.E. et al. Patent WO2021002771A1, Conjugate of fluorescent dye for the visualization of PSMA expressing cells, 2021