**Твердофазный синтез олигомеров отрицательно заряженных пептидно-нуклеиновых кислот (ОЗ ПНК)**

***Есенина А.А.1, Нестеркова Е.В.1***

*Студент, 2 курс магистратуры*

*1 МИРЭА – Российский технологический университет, институт тонких химических технологий им. М.В.Ломоносова, кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Москва, Россия*

*E-mail: annesenina37@gmail.com*

ПНК – полиамидные миметики нуклеиновых кислот, имеющие большой научно-практический потенциал [1]. Значительный интерес представляют отрицательно заряженные γ-*ce*-ПНК (рис. 1а), преодолевающие такие недостатки классических *aeg*-ПНК, как недостаточная растворимость в воде, самоагрегация в физиологических условиях и низкая биодоступность [2].



Рис. 1. **а)** Модификации ПНК; **б)** Структурная формула глицилгликолатного (ГГ) линкера

На сегодняшний день перед исследователями стоит задача оптимизации протоколов твердофазного синтеза (ТФС) и отщепления от полимерного носителя олигомеров γ-*ce*-ПНК, так как кислые условия, применяемые для *aeg*-ПНК, оказались слишком жесткими и не обеспечивают выхода целевого продукта, достаточного для дальнейших исследований [3].

В ходе работы были проведены синтезы модельных олигомеров ПНК, содержащих γ-*ce*-мономер, по модифицированным протоколам. Установлено, что введение линкера между смолой и олигомером ПНК снижает деградацию последовательности при отщеплении в сильнокислых условиях, при этом применение β-Ala-линкера вместо Gly-линкера повышает эффективность ТФС (таблица 1, №№1-4). Использование глицилгликолатного линкера (рис. 1б) позволяет подобрать такие щелочные условия отщепления, которые приводят к кратному увеличению выхода целевого олигомера (таблица 2, №№5-6).

Таблица 1. Сравнение расчетных выходов модельных олигомеров

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Последовательность олигомера | Условия отщепления | Линкер | Выход, % |
| 1 | ACATγ-ce | TFA:TfOH:TIS = 4:1:1  -8 оС – -5 оС, 1.5 часа | H (нет) | - |
| 2 | ACATγ-ce | Gly | 7 |
| 3 | ACATγ-ce | β-Ala | 9 |
| 4 | ACTγ-ceA | β-Ala | 10 |
| 5 | Gly-Tγ-ceTγ-ce-Gly | NaOH (0.4 М) в смеси EtOH/H2O,  20 оС, 15 минут | ГГ | 56 |
| 6 | Tγ-ceTγ-ceTγ-ce-Gly | ГГ | 69 |

**Литература**

1. Nielsen P.E. et al. Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide //Science. 1991. Vol. 254. P. 1497-1500.

2. Brodyagin N. et al. Chemical approaches to discover the full potential of peptide nucleic acids in biomedical applications //Beilstein journal of organic chemistry. 2021. Vol. 17. – № 1. – С. 1641-1688.

3. Dezhenkov, A.V. Synthesis of anionic PNA oligomers including γ-carboxyethyl thymine monomers / A.V. Dezhenkov, M.V. Tankevich, E.D. Nikolskaya et al. // Mend. Comm. 2015 Vol. 25(1). P. 47-48.