



# **«Гликозилирование, эффективная синтетическая стратегия для повышения биодоступности терапевтических пептидов»**

Работу выполнила студентка 1 курса магистратуры  
по направлению 04.04.01 «Химия»  
Мухаметшина Анастасия Викторовна

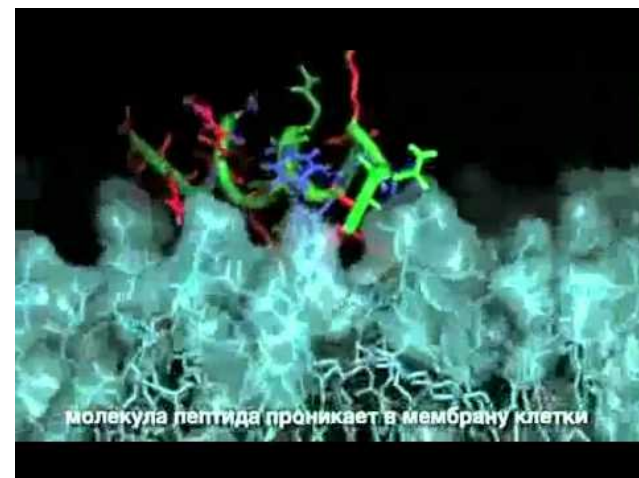
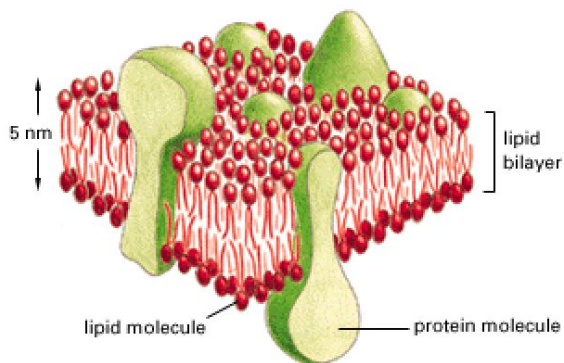


## Биологические препятствия, ограничивающие доставку пептидов:

1. Изменение pH в ЖКТ;
2. Присутствие ферментов, таких как протеазы;
3. Физические барьеры.



Низкая биопроницаемость

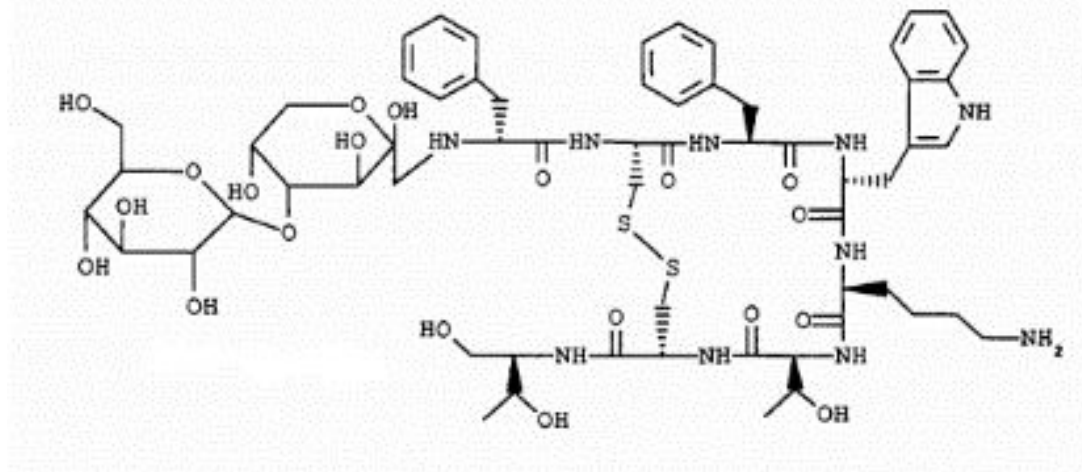
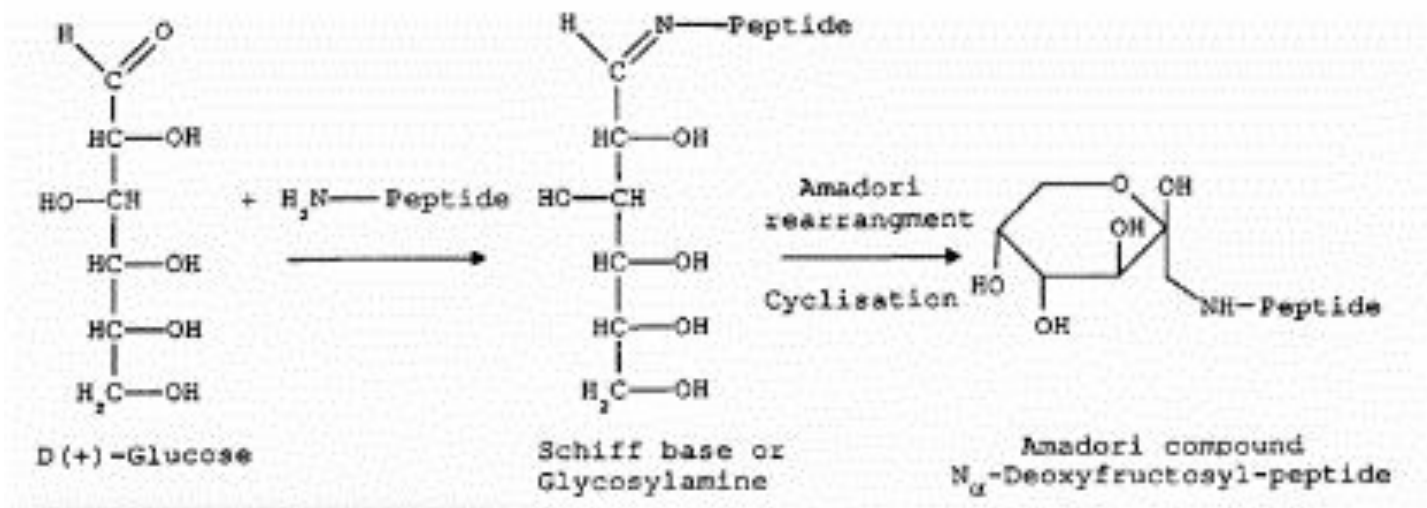




1. Направленность на конкретные органы и повышенное биораспределение в тканях.
2. Повышенное проникновение через биологические мембраны.
3. Повышенная метаболическая стабильность.
4. Специфическое связывание с рецепторами клетки.
5. Защита боковой цепи аминокислоты от окисления.



# ПРОИЗВОДНЫЕ СОМАТОСТАТИНА



Улучшение  
биопроницаемости  
Повышение времени  
жизни пептида

Механизм взаимодействия глюкозы и концевой аминогруппы октреотида.

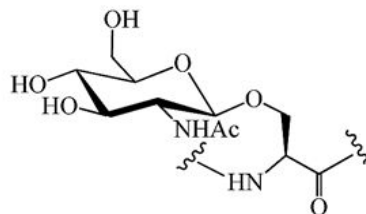
R. Albert, P. Marbach, W. Bauer, U. Brinner et al. *Life Sciences* **1993** 53, 517-525.



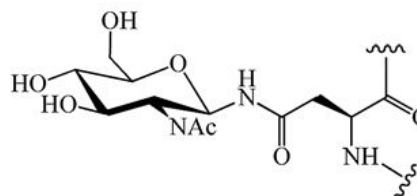
# СТРАТЕГИИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ

**A**

**O-linked glycosylated serine**

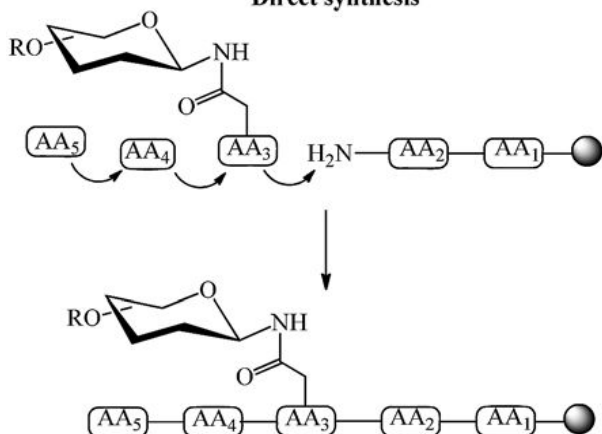


**N-linked glycosylated asparagine**

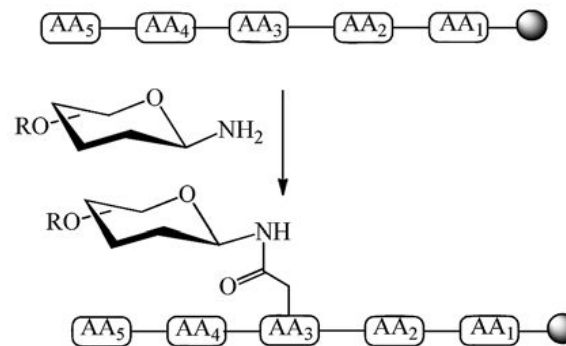


**B**

**Direct synthesis**



**Convergent synthesis**

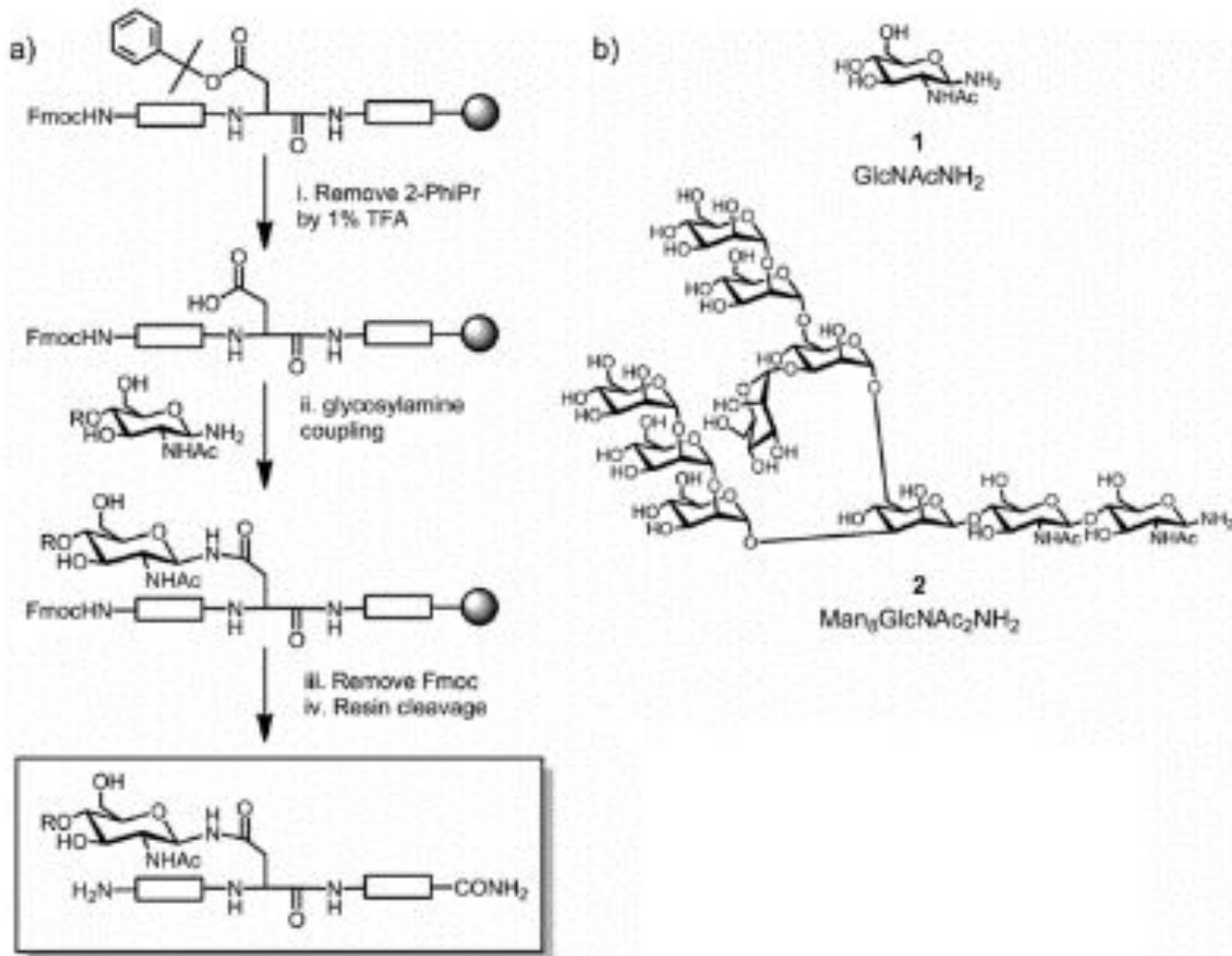


(A) Примеры O-связанных и N-связанных гликозилированных аминокислот. (B) Линейная и конвергентная стратегия гликопептидного синтеза

S. V. Moradi , W. M. Hussein, P. Varamini, P. Simerska , I. Toth. *Chemical Science* **2016** 7, 2492-2500

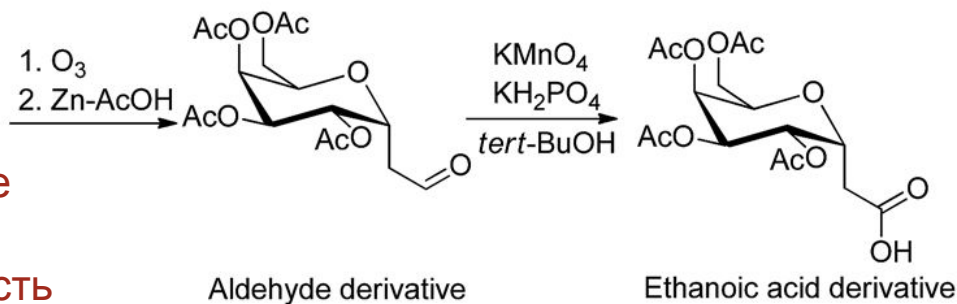
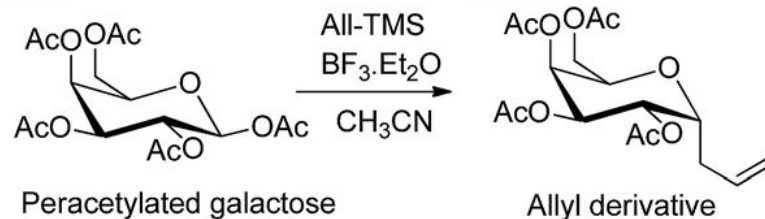


# СТРАТЕГИИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ

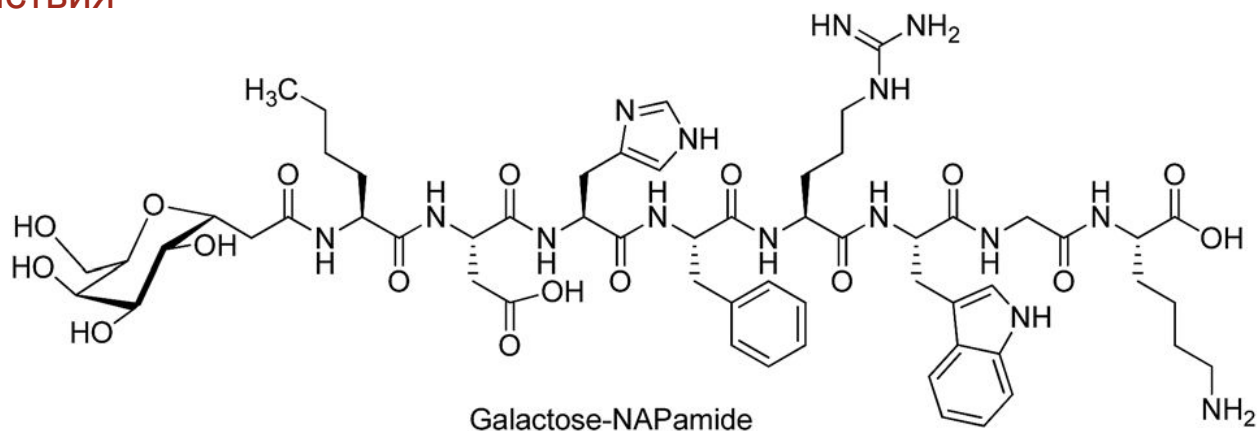


Модификация пептида с использованием 2-фенилизопропиловой группы

R. Chen and T.J. Tolbert. *Journal of the American Chemical Society* **2011** 132, 3211-3216.



Более эффективное  
связывание  
Высокая специфичность  
взаимодействия

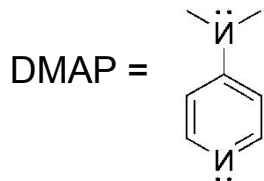
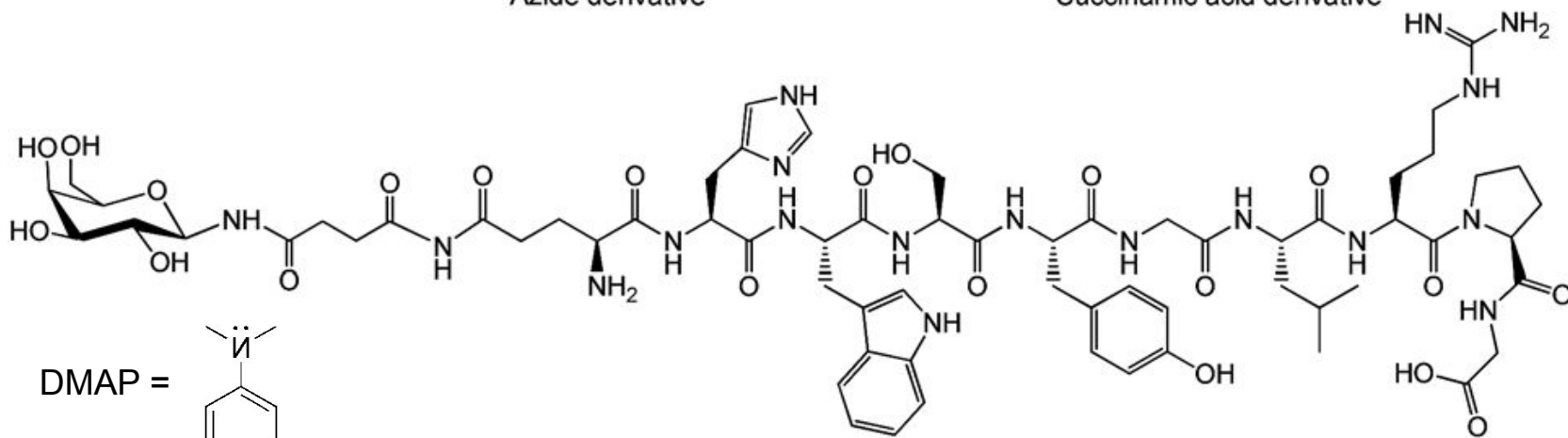
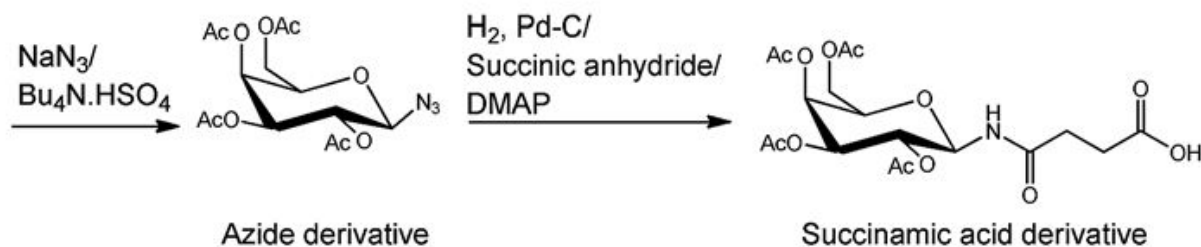
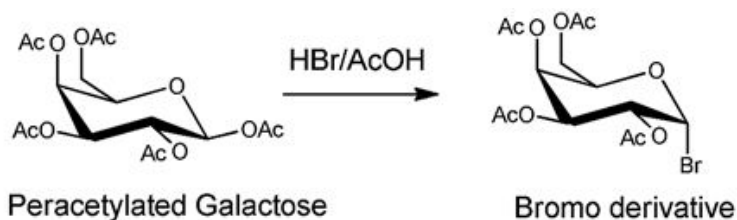


Модификация  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующего гормона  
(NAPamide)



# ХИМИЧЕСКОЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ

Улучшение  
биопроницаемости



LHRH - гонадорелин

Galactose derivative of LHRH





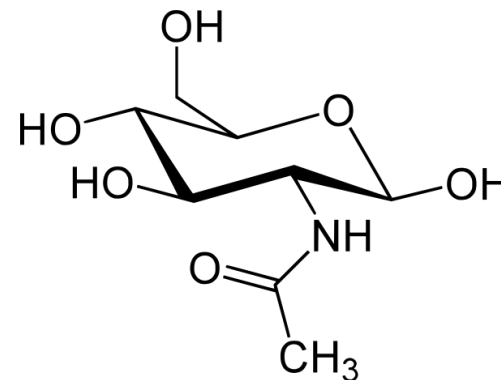
## Наиболее часто используемые ферменты

Эндо- $\beta$ -ацетилглюкозаминазы  
(ENGases)

Олигосахарилтрансферазы  
(OST)

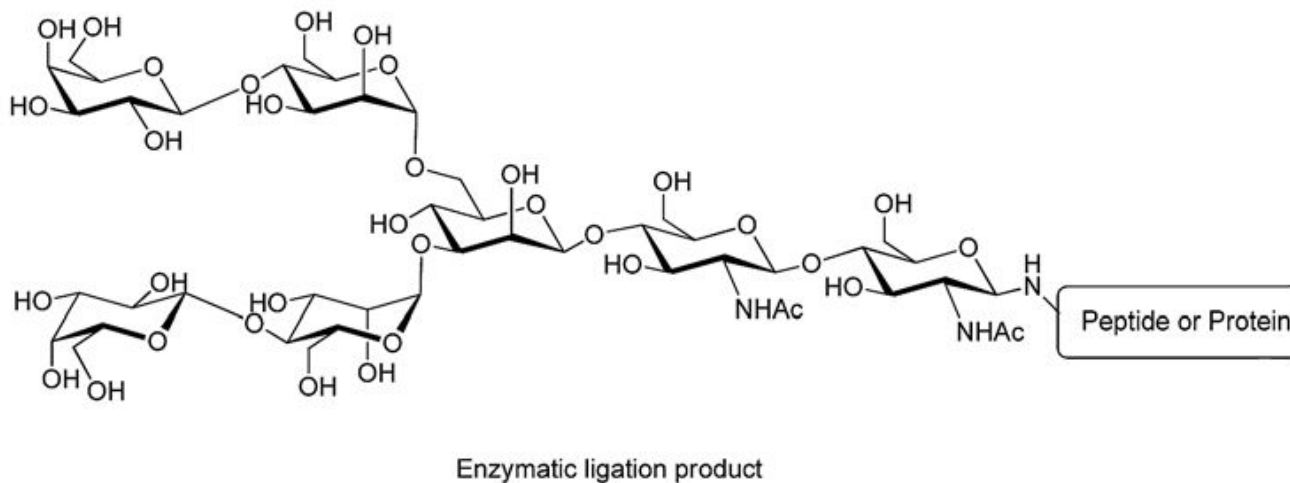
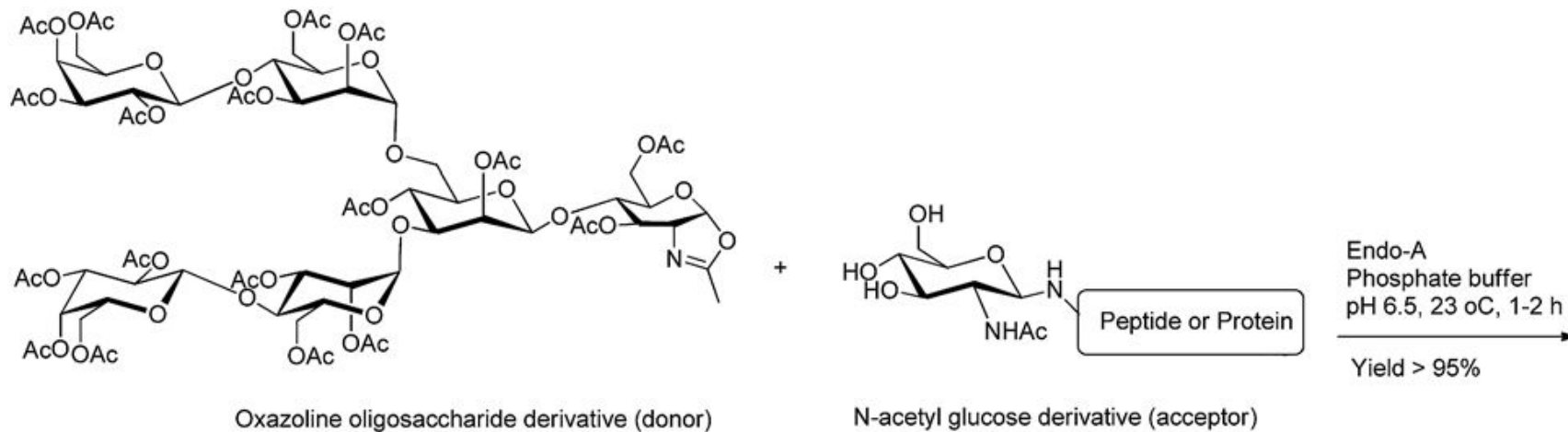
Гликозилтрансферазы

N-Ацетилглюкозамин





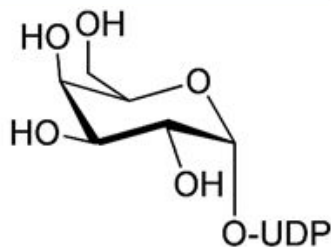
# ХЕМО-ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ



B.Li, H. Song, S. Hauser and L.-X. Wang. *Organic Letters* **2006** 8, 3081-3084.

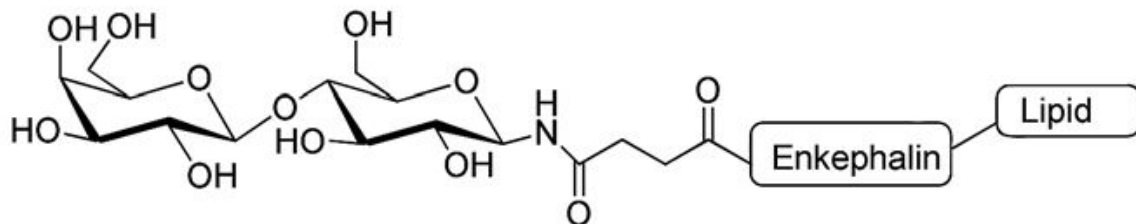


# ХЕМО-ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ

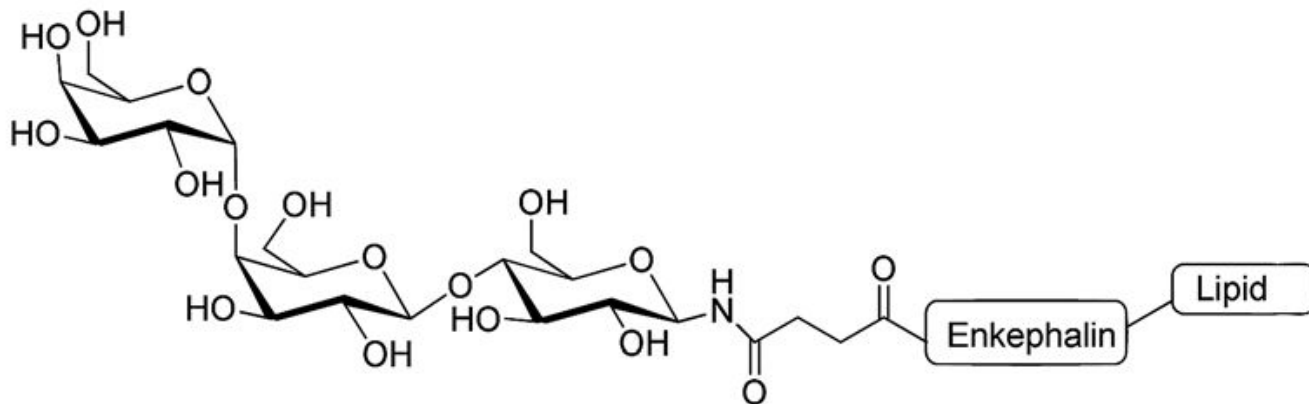
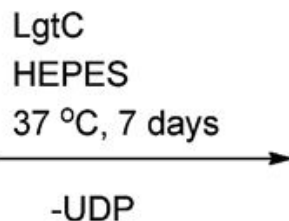


Galactose derivative of UDP

+

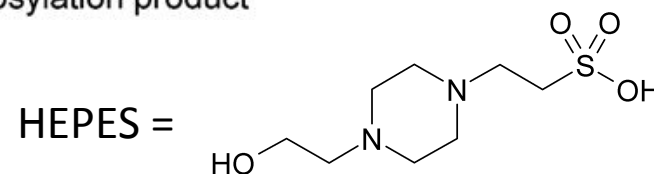
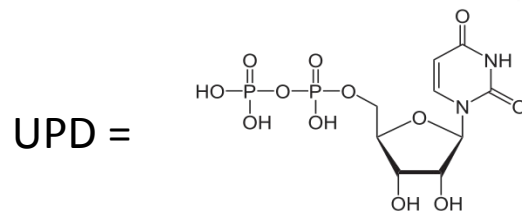


Lactose derivative of Lipo-Enkephalin



Glycosylation product

LgtC –  $\alpha$ -1,4-  
галактозотрансфераза



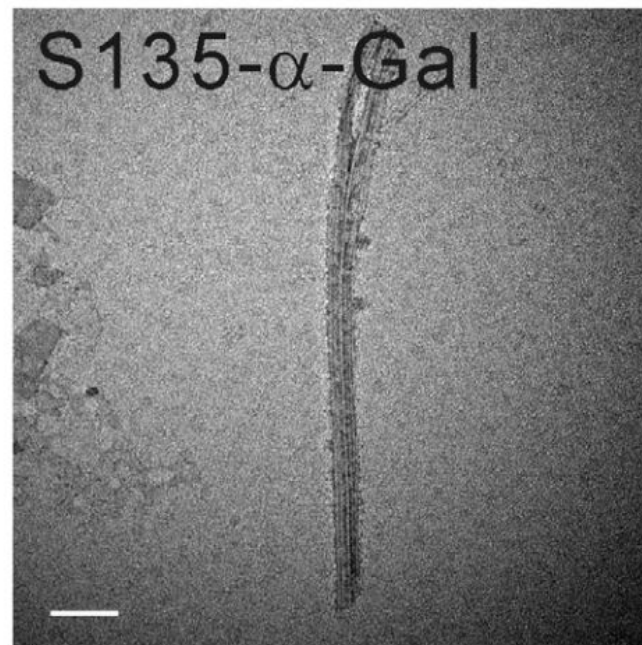
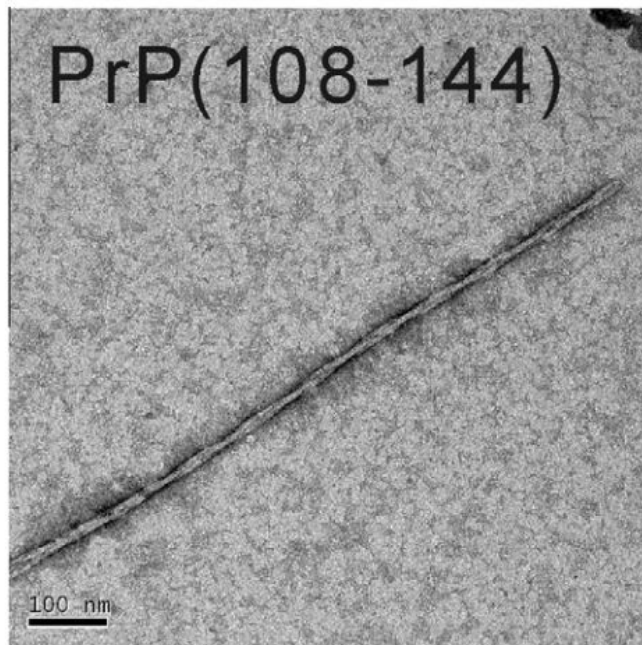
P. Simerska, M.P.Cristie, D. Goodwin, F. E.-C. Jen, M. P. Jennings and I. Toth. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2015** 97, 196-202.



# ВЛИЯНИЕ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Влияние присоединения маннозы или галактозы к пептиду (S135- $\alpha$ -Man, S135- $\alpha$ -Gal)

- оказало антиагрегационное действие
- возрастание процентного содержания  $\alpha$ -спиральной структуры
- время жизни S135- $\alpha$ -Man выше, чем у PrP



C. Lin, E.H. Chen, L. Y.-L. Lee, R.-L. Hsu, F. Y. Luh. *Carbohydrate research* **2014** 387, 46-53.



## Выводы:

- Успешное развитие терапии на основе пептидов требует оптимизации их фармакологических профилей.
- Гликозилирование пептидов может быть использовано для оптимизации их фармакологических свойств, введение углеводных фрагментов приводит к возрастанию мембранной проницаемости пептидов и повышению стабильности к протеолитическим ферментам.
- Появляется возможность использования модифицированных пептидов в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов.



1. S. V. Moradi , W. M. Hussein, P. Varamini, P. Simerska and I. Toth. *Chemical Science* **2016** 7, 2492-2500 (**IF=9,211**).
2. R. Albert, P. Marbach, W. Bauer, U. Brinner et al. *Life Sciences* **1993** 53, 517-525 (**IF=2,685**).
3. R. Chen and T.J. Tolbert. *Journal of the American Chemical Society* **2011** 132, 3211-3216 (**IF=12,113**).
4. J.-P. Bapst, M. Calame, H. Tanner and A. N. Eberle. *Bioconjugate Chemistry* **2009** 20, 984–993 (**IF=4,513**).
5. S. V. Moradi, F. M. Mansfeld and I. Toth. *Bioorganic Medicinal Chemistry* **2013** 21, 4259-4265 (**IF=2,793**).
6. J. D. McItosh, M. A. Brimble, A.E.S. Brooks, P.R. Dunbar, R. Kowalczyk, Y. Tomabechi and A.J. Fairbanks. *Chemical Science* **2015** 6, 4636-4642 (**IF=9,211**).
7. B.Li, H. Song, S. Hauser and L.-X. Wang. *Organic Letters* **2006** 8, 3081-3084 (**IF=6,364**).
8. P. Simerska, M.P.Cristie, D. Goodwin, F. E.-C. Jen, M. P. Jennings and I. Toth. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 2015 97, 196-202 (IF=2,189).
9. 9. C. Lin, E.H. Chen, L. Y.-L. Lee, R.-L. Hsu, F. Y. Luh. *Carbohydrate research* 2014 387, 46-53 (**IF=2,044**).



Спасибо за внимание!