

**Поиск новых ингибиторов фермента дипептидилпептидаза-4 для лечения
инсулиннезависимого диабета.**

Научный руководитель – Зиневич Татьяна Витальевна

Маслов Иван Олегович

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический
факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия

E-mail: i0ann@bk.ru

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) - фермент, который экспрессируется в клетках каждого человека. Его регуляторные функции в организме здоровых людей чрезвычайно важны, поскольку этот фермент влияет на работу инкретинов - гормонов, которые, наряду с инсулином и глюкагоном, ответственны за содержание гликированного гемоглобина в плазме крови. Однако у людей, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, особенности метаболизма таковы, что пептидазная активность фермента ДПП-4 оказывается настолько губительной, что этот фермент, который важен и полезен организму здорового человека, разрушает молекулы инкретинов до того, как они успеют выполнить свои физиологические функции. Следовательно, приём лекарств-ингибиторов фермента ДПП-4 должен восстанавливать функции гормонов, что будет благоприятно влиять на уровень глюкозы в крови больных сахарным диабетом. Такой способ терапии в последнее время считается наиболее удобным и широко изучается. По всему миру целый ряд ингибиторов ДПП-4 уже используется в клинической практике, однако некоторые из них обладают либо выраженными побочными эффектами, либо нестабильностью структуры, что заставляет задуматься о поиске новых ингибирующих фермент молекул. В настоящем исследовании приводится синтез и исследования активности низкомолекулярных структур, получаемых в условиях пептидного синтеза путем ацилирования различных производных цианопирролидина бета-аминокислотами. Поскольку структура цианопирролидина напоминает аминокислоту пролин (ДПП-4 высокоспецифично узнает Pro и Ala в пептидах), вышеописанные амиды способны конкурировать с естественными субстратами фермента за его активный центр. Использование стереоизомеров неприродных аминокислот также является ключевым моментом в изучении механизма ингибирования. В работе был осуществлен синтез библиотеки соединений (структуры и чистота подтверждены методами ЯМР и LC/MS), проведена оценка ингибирующей активности *in vitro* спектрофотометрическим методом на рекомбинантной ДПП-4. Было установлено, что многие соединения библиотеки, действуя в наномолярных концентрациях, проявляют высокую ингибирующую активность в отношении фермента ДПП-4 и практически не влияют на работу родственных сериновых протеиназ, ингибирование которых крайне нежелательно.