

**Сведения о ходе выполнения проекта “Потенциальное участие конечных продуктов гликирования в патогенезе раковых заболеваний: новые мультифункциональные наноконструкции N-гликозилированной и N-гомоцистеинилированной форм альбумина для детекции и лечения рака” в соответствии с планом-графиком исполнения обязательств по Соглашению с Минобрнауки России о предоставлении субсидии от “24” сентября 2014 г. № 14.613.21.0015**

Этап 2

«В ходе выполнения проекта по Соглашению о предоставлении субсидии от “24” сентября 2014 г. № 14.613.21.0015 с Минобрнауки России в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы» на этапе № 1 в период с 01.01.2015 по 30.06.2015 выполнялись следующие работы:

1. Теоретические исследования, касающиеся развития новой платформы для дизайна мультифункциональной фармацевтической тераностики;
2. Разработка методов декорирования человеческого сывороточного альбумина, разработка методов введения в белок ЯМР метки 19F;
3. Исследование на чистоту модифицированных форм альбумина и отдельных структурных элементов мультифункциональных наноконструкций, полученных с помощью разработанных методов;
4. Проведение исследований с использованием разработанного бимодального зонда, на мышцах SPF-статуса линии SCID с опухолью головного мозга.

При этом были получены следующие результаты:

Проведены теоретические исследования, касающиеся развития новой платформы для дизайна мультифункциональной фармацевтической тераностики. Для оценки возможных вариантов разработки на основе модифицированных форм альбумина лиганд-ориентированных мультифункциональных наноконструкций, выполнена функциональная аннотация биомаркеров, обеспечивающих взаимодействие с рецепторами, сверхэкспрессия которых критична для выживания опухолевых клеток. Разработан метод декорирования человеческого сывороточного альбумина стабилизатором стерической конфигурации (полиэтиленгликоль) и адресной молекулой (биотин). Разработаны методы

введение в белок ЯМР метки  $^{19}\text{F}$  и получения конъюгата белка, способного к программированному высвобождению активной фармацевтической субстанции (трифтортимидин) при активации расщепляемой связи. Впервые, на основе альбумина получен бимодальный молекулярный зонд, детектируемый методами магнитно-резонансной спектроскопии на ядрах  $^{19}\text{F}$  и флуоресцентной микроскопии.

Модифицированные формы альбумина и отдельные структурные элементы мультифункциональных наноконструкций, полученные с помощью разработанных методов, исследованы на чистоту методами колоночной жидкостной хроматографии/гель-электрофореза и, согласно физико-химическим характеристикам (электронная спектроскопия, ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия), содержат в структуре  $^{19}\text{F}$  ЯМР метку, стабилизатор стерической конфигурации (полиэтиленгликоль), биомаркер (биотин) и терапевтический нуклеотид (трифтортимидин). Введение  $^{19}\text{F}$  ЯМР метки в альбумин обеспечивает возможность визуализации опухоли методом  $^{19}\text{F}$  МРТ. С использованием разработанного бимодального зонда проведены исследования на мышах SPF-статуса линии SCID с опухолью головного мозга, вызванной внутривенной инъекцией клеточной культурой глиомы U87 человека, и, впервые, показана возможность визуализации глиомы методом  $^{19}\text{F}$  МРТ.

Резюме работ, выполненных на Этапе 2, включающее краткое описание основных полученных результатов, оценку элементов новизны научных, конструкторских и технологических решений, информацию о полученных на отчетном этапе охраноспособных РИД, а также оценку соответствия полученных результатов техническим требованиям к выполняемому проекту доступно в электронном виде по адресу [http://www.niboch.nsc.ru/doku.php/ru/science/grants/gk/2014\\_14.613.21.0015](http://www.niboch.nsc.ru/doku.php/ru/science/grants/gk/2014_14.613.21.0015).

Комиссия Министерства образования и науки Российской Федерации по оценке исполнения получателем субсидии обязательств, выполняемых в рамках реализации мероприятий признала обязательства по Соглашению на отчетном этапе №2 (01.01.2015–30.06.2015) исполненными надлежащим образом»