

Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений

Chemistry and technology of medicinal compounds
and biologically active substances

УДК 577.115.083:577.112.345

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-5-441-453>

EDN ARSHVH



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Симметричные и асимметричные димерные катионные амфифилы на основе липопептидов нерегулярного строения в качестве потенциальных компонентов катионных липосом

Т.А. Володин, П.П. Поликашина, У.А. Буданова✉, Ю.Л. Себякин

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: c-221@yandex.ru

Аннотация

Цели. В настоящее время для лечения заболеваний, имеющих генетическое происхождение, разрабатываются методы генной терапии, основанные на доставке в клетки организма терапевтических нуклеиновых кислот. Среди современных систем доставки лекарственных средств особое место занимают невирусные средства, основанные на использовании разнообразных липидов для получения липосом и мицелл. Целью данной работы является синтез и изучение свойств димерных катионных амфифилов нерегулярного строения с симметричным и ассиметричным гидрофобным блоком для определения влияния структуры на физико-химические свойства, что позволит оценить перспективы их применения в качестве трансфекционных агентов.

Методы. Формирование гидрофобных и гидрофильных блоков предполагает проведение реакций производных L-цистина и диэфиров L-глутаминовой кислоты и диэтаноламина с помощью конденсирующих агентов: *N,N*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) + 4-диметиламинопиридина (DMAP) или гексафторфосфат бензотриазолтетраметилуридия (HBTU) + диизопропилэтиламина (DIPEA). Для выделения продуктов реакции из реакционной смеси применялась колоночная хроматография и/или препаративная тонкослойная хроматография на силикагеле. Структура полученных соединений подтверждена данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса ^1H и масс-спектрометрии. Синтезированные липопептиды в водной среде образовывали липосомальные дисперсии, размер частиц которых определяли методом фотонно-корреляционной спектроскопии.

Результаты. Разработаны схемы получения новых димерных катионных амфифилов на основе производных L-цистина. Гидрофобные блоки полученных соединений включают диэфиры диэтаноламина и L-глутаминовой кислоты (C10, C14 и C16). Целевые липопептиды были использованы для получения липосомальных дисперсных систем в смеси с природными липидами. Для всех дисперсий определен гидродинамический размер сформированных частиц, который находится в интервале от 50 до 200 нм.

Выводы. Изучены физико-химические свойства водных дисперсий на основе синтезированных соединений. Димерные амфифилы в смеси с фосфатидилхолином и холестерином образуют липосомальные частицы. Показано влияние структуры амфифилов на размер получаемых агрегатов. Установлено, что наиболее значимым параметром, влияющим на размер частиц, является число остатков L-орнитина (0, 1, 2) в составе целевых продуктов.

Ключевые слова

симметричные и асимметричные димерные катионные амфифилы, производные L-цистина, катионные липосомы, липопептиды

Поступила: 11.12.2024

Доработана: 07.04.2025

Принята в печать: 05.09.2025

Для цитирования

Володин Т.А., Поликашина П.П., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Симметричные и асимметричные димерные катионные амфилилы на основе липопептидов нерегулярного строения в качестве потенциальных компонентов катионных липосом. *Тонкие химические технологии*. 2025;20(5):441–453. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-5-441-453>

RESEARCH ARTICLE

Symmetrical and asymmetric dimeric cationic amphiphiles based on lipopeptides of irregular structure as potential components of cationic liposomes

Timofey A. Volodin, Polina P. Polikashina, Ulyana A. Budanova✉, Yurii L. Sebyakin

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119454 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: c-221@yandex.ru

Abstract

Objectives. Gene therapy techniques based on the introduction of therapeutic nucleic acids into body cells are currently being developed for the treatment of diseases with a genetic etiology. Among modern drug delivery systems, nonviral agents based on the use of a variety of lipids to produce liposomes and micelles occupy a special place. This work sets out to synthesize and study the properties of dimeric cationic amphiphiles of irregular structure with symmetric and asymmetric hydrophobic blocks in order to determine the influence of structure on physicochemical properties and evaluate the prospects of their application as transfection agents.

Methods. The formation of hydrophobic and hydrophilic blocks involves reactions of L-cystine derivatives and L-glutamic acid and diethanolamine diesters using the condensing agents: dicyclohexylcarbodiimide (DCC) + 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) or hexafluorophosphate benzotriazole tetramethyl uranium (HBTU) + diisopropylethylamine (DIPEA). In order to isolate the reaction products from the reaction mixture, column chromatography and/or preparative thin-layer chromatography on silica gel were used. The structure of the obtained compounds was confirmed by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry. Synthesized lipopeptides in aqueous medium formed liposomal dispersions whose particle size was determined by photon correlation spectroscopy.

Results. Schemes for the preparation of novel dimeric cationic amphiphiles based on L-cystine derivatives were devised. The hydrophobic blocks of the obtained compounds include diesters of diethanolamine and L-glutamic acid (C10, C14, and C16). Targeted lipopeptides were used to obtain liposomal dispersed systems mixed with natural lipids. The hydrodynamic size of the particles formed in all dispersions was determined to be within the range of 50 to 200 nm.

Conclusions. The physicochemical properties of aqueous dispersions based on the synthesized compounds were investigated. Dimeric amphiphiles mixed with phosphatidylcholine and cholesterol form liposomal particles. The impact of amphiphile structure on aggregate size was demonstrated. The number of L-ornithine residues (0, 1, 2) in the target products was found to be the most significant parameter affecting the particle size.

Keywords

symmetric and asymmetric dimeric cationic amphiphiles, L-cystine derivatives, cationic liposomes, lipopeptides

Submitted: 11.12.2024

Revised: 07.04.2025

Accepted: 05.09.2025

For citation

Volodin T.A., Polikashina P.P., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. Symmetrical and asymmetric dimeric cationic amphiphiles based on lipopeptides of irregular structure as potential components of cationic liposomes. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2025;20(5): 441–453. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-5-441-453>

ВВЕДЕНИЕ

Генная терапия обладает потенциалом для лечения гематологических и сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических расстройств, раковых заболеваний и генетических нарушений. Современные методы лечения основаны на использовании нуклеиновых кислот (НК), включая малые интерферирующие РНК, антисмысловые олигонуклеотиды и аптамеры. Совсем недавно в этой области были одобрены вакцины на основе мРНК против COVID-19 [1].

Положительные результаты генной терапии можно наблюдать при лечении множества заболеваний, таких как спинальная мышечная атрофия, гемофилия, офтальмологические заболевания, некоторые онкологические заболевания [2] и вирусные заболевания [3].

Важными факторами успешной коррекции генетических отклонений являются эффективность доставки НК и создание условий для их длительного функционирования. Для доставки генетических материалов в клетки разрабатываются различные вирусные и невирусные векторы, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [4].

Липосомальные системы относятся к широкому классу невирусных средств доставки НК. Они были одними из первых невирусных систем, продемонстрировавших эффективную доставку генов и прошедших доклинические и клинические испытания [5].

Известно, что структура амфифилов влияет на размер и тип упаковки получаемых агрегатов. Варьируя различные блоки и природу спейсера можно изучать физико-химические свойства агрегатов на основе этих молекул и их дальнейшее взаимодействие с биологическими мембранами. Так, катионные димерные производные с короткими спейсерными группами обеспечивают высокую эффективность трансфекции, вероятно, из-за наличия двух сосуществующих ламеллярных структур [6]. Также показано, что высвобождению НК из липоплекса способствует более длинный фрагмент в гидрофобном блоке (C16, C18) [1, 6, 7].

Целью данной работы является получение и изучение свойств катионных амфифилов нерегулярного строения с симметричным и ассиметричным гидрофобным блоком для определения влияния структуры на свойства образуемых ими в водной среде везикул, что позволит оценить перспективы их применения в качестве трансфекционных агентов.

Использование природных аминокислот в составе структур НК-связывающих агентов является перспективным подходом. Известно, что природные

аминокислоты являются естественными компонентами биологических систем, при их катаболизме не происходит образования токсичных метаболитов, что объясняет низкую токсичность и высокую биологическую совместимость средств доставки на их основе [8, 9]. Также за счет возможности протонирования амфифилов, содержащих остатки аминокислот, образуются положительно заряженные катионные амфифилы, из которых в последующем могут быть сконструированы комплексы с отрицательно заряженными НК. В структуре целевых амфифилов в качестве спейсерного участка использована природная аминокислота L-цистин, соединяющая гидрофобный и гидрофильный домены. Дисульфидная группа является участком, потенциально чувствительным к действию внутриклеточных восстановителей, например, глутатиона. Разрушение дисульфидной группы может снижать стабильность липоплекса и способствовать высвобождению НК, тем самым, увеличивая эффективность трансфекции [10, 11].

Введение в полярные блоки синтезируемых димеров одного или двух остатков L-орнитина, присоединенных по аминогруппам L-цистина, позволяет добиться эффекта мультивалентности, благодаря которому улучшается способность катионных липосом и генетического материала формировать стабильный липоплекс [1].

Нами предложены различные типы гидрофобных блоков, представляющие собой диэфиры диэтаноламина и L-глутаминовой кислоты (Glu) (C10, C14 и C16). Высокая гидрофобность подобных соединений потенциально позволяет повышать эффективность трансфекции [1, 4].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы

Коммерчески доступные реагенты использовались без дополнительной очистки: ди-*трет*-бутилкарбонат, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (dicyclohexylcarbodiimide, DCC), 4-диметиламинопиридин (4-(dimethylamino)pyridine, DMAP), гексафторфосфат бензотриазолтетраметилуроний (hexafluorophosphate benzotriazole tetramethyl uronium, HBTU), диизопропилэтиламин (diisopropylethylamine, DIPEA) (*Sigma-Aldrich*, Германия); натрий углекислый кислый, (*Химмед*, Россия); трифторуксусная кислота (*Biochem*, Франция); фосфатидилхолин соевый (phosphatidylcholine soy, PC) марки Lipoid S100 (*Lipoid GmbH*, Германия); холестерин (Chol) (*Sigma-Aldrich*, Германия); дихлорметан (dichloromethane, DCM), хлороформ

(trichloromethane, TCM), толуол, этилацетат, петролейный эфир, метанол (MeOH) (*Компонент-реактив*, Россия).

Бис-*N,N'*-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-цистин (**1**), *O,O'*-дипальмитоил-диэтаноламин (**2a**) и *O,O'*-димиристиноил-диэтаноламин (**2b**), дигексадецил-L-глутамат (**9**), дидецил-L-глутамат (**11**), бис-*N,N'*-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-орнитин (Boc₂Orn) были получены по методикам [12, 13].

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H регистрировали в дейтерохлороформе (CDCl₃) (*Solvex-D*, Россия) на ЯМР-спектрометре Bruker WM-300 (*Bruker BioSpin*, Германия) с рабочей частотой 300 МГц. Масс-спектры веществ регистрировали на времяпролетном масс-спектрометре высокого разрешения Bruker Ultraflex II (*Bruker Corporation*, Германия), метод ионизации MALDI (matrix-assisted laser desorption/ionization), в качестве матрицы использовалась 2,5-дигидроксibenзойная кислота (*Sigma-Aldrich*, Германия).

Колоночную хроматографию осуществляли с использованием силикагеля «Silica Gel 60» 63–200 мкм (*ISOLAB GmbH*, Германия) и хроматографической колонки (*Borosil*, Россия). Препаративную тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле «Silica 60» (*Macherey-Nagel*, Германия), нанесенным на стеклянную пластину. Аналитическая ТСХ проводилась на пластинках Sorbfil (*ИМИД*, Россия) и Silufol (*Avalier*, Чехия) в следующих системах растворителей: (А) толуол/этилацетат = 4 : 1; (Б) толуол/этилацетат = 2 : 1; (В) TCM/MeOH = 10 : 1; (Г) петролейный эфир/этилацетат = 4 : 1; (Д) толуол/этилацетат = 5 : 1.

Для проявления пятен веществ на ТСХ хроматограммы погружались в 3%-й раствор нингидрина (*Acros Organics*, Бельгия), а затем нагревались до 100°C.

Растворители удаляли на вакуумном роторном испарителе RV 3 20–300 об/мин (*ИКА*, Германия).

Бис-*N,N'*-(трет-бутоксикарбонил)-L-цистин-бис-(*O,O'*-дипальмитоил-диэтаноламид) (3a**)**

К охлажденному до 0°C раствору 0.250 г (0.56 ммоль) соединения **1** в DCM добавляли 0.253 г (1.23 ммоль) DCC и 0.007 г (0.056 ммоль) DMAP в каталитическом количестве. Через 30 мин добавляли 0.650 г (1.1 ммоль) **2a**. Смесь выдерживали 1 ч при 0°C, 24 ч при 25°C. Осадок отфильтровывали. Растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе (А). Получали 0.414 г (59.8%) соединения **3a**, фактор удерживания *R_f* (А) 0.33.

¹H ЯМР спектр соединения **3a**: 0.88 (12H, т, *J* = 6.7 Гц, CH₃); 1.27 (96H, с, –CH₂–); 1.43 (18H, с, CCH₃); 1.60 (8H, с, β-CH₂); 2.26–2.33 (8H, м, α-CH₂); 3.01 (4H, уш.с, CH₂–S); 3.47–3.90 (8H, м, CH₂–CH₂–O); 4.20–4.28 (8H, м, CH₂–CH₂–O); 4.93 (2H уш.с, CH–CH₂–S); 5.32–5.38 (2H, м, CONHCHCO).

Бис-*N,N'*-(трет-бутоксикарбонил)-L-цистин-бис-(*O,O'*-димиристоил-диэтаноламид) (3b**)**

Реакцию проводили аналогично получению соединения **3a**. Из 0.183 г (0.416 ммоль) соединения **1**, 0.189 г (0.915 ммоль) DCC и 0.005 г (0.042 ммоль) DMAP в каталитическом количестве, а также 0.460 г (0.874 ммоль) соединения **2b** получали 0.070 г (11.6%) соединения **3b**. Продукт выделяли препаративной хроматографией на пластине с силикагелем в системе (Б). *R_f* (Б) 0.22.

¹H ЯМР спектр соединения **3b**: 0.88 (12H, т, *J* = 6.7 Гц, CH₃); 1.28 (80H, с, –CH₂–); 1.44 (18H, с, CCH₃); 1.55–1.7 (8H, м, β-CH₂); 2.25–2.40 (8H, м, α-CH₂); 3.15 (4H, уш.с, CH₂–S); 3.48–3.70 (8H, м, CH₂–CH₂–O); 4.20–4.38 (8H, м, CH₂–CH₂–O); 5.78 (2H, уш.с, CONHCHCO).

L-цистин-бис-(*O,O'*-дипальмитоил-диэтаноламид) (4a**)**

К 0.116 г (0.074 ммоль) соединения **3a** добавляли раствор 1.1 мл (14.8 ммоль) трифторуксусной кислоты в 3 мл TCM. Через 2 ч растворитель удаляли на роторном испарителе, затем реакционную массу растворяли в TCM и промывали 5%-м раствором гидрокарбоната натрия. Органический остаток отфильтровывали на складчатом фильтре смоченным TCM, растворитель удаляли в вакууме. Получали 0.101 г (99.8%) соединения **4a**, *R_f* (В) 0.55.

L-цистин-бис-(*O,O'*-димиристоил-диэтаноламид) (4b**)**

Получение соединения **4b** проводили аналогично соединению **4a**. Из 0.07 г (0.048 ммоль) **3b** получили 0.044 г продукта **4b** с выходом 72%, *R_f* (В) 0.33. MALDI TOF (*m/z*): вычислено для [C₇₀H₁₃₆N₄O₁₀S₂]²⁺ 628.331, найдено 628.326 [M+2H]²⁺.

¹H ЯМР спектр соединения **4b**: 0.88 (12H, т, *J* = 6.7 Гц, CH₃); 1.26 (80H, с, –CH₂–); 1.57–1.66 (8H, м, β-CH₂); 2.27–2.45 (8H, м, α-CH₂); 3.30–3.72 (8H, м, CH₂–CH₂–O); 4.10–4.30 (8H, м, CH₂–CH₂–O); 4.5 (4H, уш.с, CHNH₂).

***N*-[*N*^α,*N*^δ-бис-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-орнитил]-*L*-цистин-бис-(*O*,*O*'-дипальмитоил-диэтаноламид) (5a)**

К охлажденному до 0°C раствору Wos_2Orn 0.068 г (0.205 ммоль) в DCM при перемешивании добавляли HBTU 0.081 г (0.213 ммоль) и DIPEA 0.028 г (0.213 ммоль) и перемешивали 30 мин. Затем добавляли 0.101 г (0.074 ммоль) соединения **4a**. Далее процесс проводили аналогично получению соединения **3a**. Продукт выделяли препаративной хроматографией на пластине с силикагелем в системе (Б). Получали 0.030 г (24%) соединения **5a**, R_f (Б) 0.6.

¹H ЯМР спектр соединения **5a**: 0.88 (12H, т, $J=6.7$ Гц, CH_3); 1.25 (96H, с, $-\text{CH}_2-$); 1.43 (18H, с, CCH_3); 1.54–1.65 (8H, м, $\beta\text{-CH}_2$); 2.26–2.34 (8H, м, $\alpha\text{-CH}_2$); 2.95–3.06 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-S}$); 3.4–3.9 (8H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.15–4.29 (8H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.88–4.98 (2H, м, $\text{C-CH}_2\text{-S}$); 5.30–5.38 (2H, м, CONHCHCO).

***Бис-N,N'*-[(бис-*N*^α,*N*^δ-трет-бутоксикарбонил)-*L*-орнитил]-*L*-цистин-бис-(*O*,*O*'-димиристоил-диэтаноламид) (6b)**

Аналогично получению соединения **3a**, из 0.020 г (0.06 ммоль) Wos_2Orn и 0.0315 г (0.025 ммоль) соединения **4b**, получали 0.013 г (28%) соединения **6b**. Продукт выделяли препаративной хроматографией в системе (Г), R_f (Г) 0.42.

¹H ЯМР спектр соединения **6b**: 0.88 (12H, т, $J=6.7$ Гц, CH_3); 1.26 (80H, с, $-\text{CH}_2-$); 1.42 (36H, с, CCH_3); 1.55–1.66 (8H, м, $\beta\text{-CH}_2$); 2.26–2.37 (8H, м, $\alpha\text{-CH}_2$); 3.05–3.14 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-S}$); 3.46–3.67 (8H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.12–4.25 (8H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.60 (2H, уш.с, $\text{CH-CH}_2\text{-S}$); 5.00–5.04 (2H, м, CONHCHCO).

***Трифторацетат N*-(*L*-орнитил)-*L*-цистин-бис-(*O*,*O*'-дипальмитоил-диэтаноламид) (7a)**

К 0.013 г (0.0078 ммоль) соединения **5a** добавляли 0.230 мл (3.09 ммоль) трифторуксусной кислоты в 3 мл DCM. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Перемешивали 1 ч. После этого удаляли растворитель на ротаторном испарителе. Получали 0.010 г (75%) соединения **7a**, R_f (Б) 0.1. MALDI TOF (m/z): вычислено для $[\text{C}_{83}\text{H}_{160}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}_2]^+$ 1481.159, найдено 1481.157 $[\text{M}]^+$.

¹H ЯМР спектр соединения **7a**: 0.88 (12H, т, $J=6.7$ Гц, CH_3); 1.26 (96H, с, $-\text{CH}_2-$); 1.56–1.64 (8H, м, $\beta\text{-CH}_2$); 1.72–2.15 (4H, м, $(\text{Orn})\text{-CH}_2-$); 2.26–2.34

(8H, м, $\alpha\text{-CH}_2$); 2.95–3.06 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-S}$); 3.5–3.68 (8H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.35–4.44 (8H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.45–4.56 (2H, м, $\text{CH-CH}_2\text{-S}$); 7.93 (3H, уш.с, CH_2NH_3); 8.97 (6H, уш.с, $\text{C}(\text{O})\text{CHNH}_3$).

***Трифторацетат бис-N,N'*-(*L*-орнитил)-*L*-цистин-бис-(*O*,*O*'-димиристоил-диэтаноламид) (8b)**

Реакцию проводили аналогично получению соединения **7a**. К 0.008 г (0.0042 ммоль) соединения **6b** добавляли 0.126 мл (1.7 ммоль) трифторуксусной кислоты. Получали 0.005 г (71%) соединения **8b**, R_f (Б) 0.1. MALDI TOF (m/z): вычислено для $[\text{C}_{80}\text{H}_{158}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}_2]^{4+}$ 371.786, найдено 371.785 $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$.

¹H ЯМР спектр соединения **8b**: 0.88 (12H, т, $J=6.7$ Гц, CH_3); 1.26 (80H, с, $-\text{CH}_2-$); 1.55–1.65 (8H, м, $\beta\text{-CH}_2$); 1.70–2.11 (8H, м, $(\text{Orn})\text{-CH}_2-$); 2.26–2.37 (8H, м, $\alpha\text{-CH}_2$); 2.95–3.06 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-S}$); 3.52–3.68 (8H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.35–4.44 (8H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 7.94 (6H, уш.с, CH_2NH_3); 9.12 (6H, уш.с, $\text{C}(\text{O})\text{CHNH}_3$).

***[N,N'*-бис-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-цистин]дигексадецил-*L*-глутамат (10)**

Аналогично получению соединения **3a**, из 0.330 г (0.75 ммоль) соединения **1** и 0.350 г (0.60 ммоль) соединения **9**, получали 0.043 г (22%) соединения **10**. Продукт выделяли препаративной ТСХ в системе (А), R_f (Б) 0.8.

¹H ЯМР спектр соединения **10**: 0.87 (6H, т, $J=6.7$ Гц, CH_3); 1.3 (58H, с, CH_2); 1.44–1.50 (18H, м, CCH_3); 1.6 (4H, с, $\beta\text{-CH}_2$); 1.86–1.92 (4H, м, $\alpha\text{-CH}_2$); 3.25 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-S}$); 3.67 (2H, т, $J=6.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{-S}$); 3.8 (1H, т, $J=6.5$ Гц, $\text{C}(\text{O})\text{-NH-Glu}$); 4.8 (2H уш.с, $\text{CH-CH}_2\text{-S}$); 5.44–5.58 (2H, м, $\text{H}_3\text{CCNH-CH}(\text{COOH})\text{-CH}_2$).

***[N,N'*-бис-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-цистин]дигексадецил-*L*-глутамат-*O,O'*-дипальмитоил-диэтиламин (12a)**

Аналогично получению соединения **3a**, из 0.032 г (0.032 ммоль) соединения **10** и 0.019 г (0.032 ммоль) **2a** получали 0.040 г (77%) соединения **12a**. Продукт выделяли препаративной ТСХ в системе (Д), R_f (Б) 0.9.

¹H ЯМР спектр соединения **12a**: 0.91 (12H, т, $J=6.7$ Гц, CH_3); 1.3 (106H, с, CH_2); 1.41–1.47 (18H, м, CCH_3); 1.53 (8H, с, $\beta\text{-CH}_2$); 1.6–1.7 (8H, м, $\alpha\text{-CH}_2$); 3.35 (4H, дд, $\text{CH}_2\text{-S}$); 3.65–3.76 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.10–4.20 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4.8 (2H уш.с, $\text{CH-CH}_2\text{-S}$); 5.38–5.46 (2H, м, CONHCHCO).

[N,N'-бис-(трет-бутоксикарбонил)-L-цистинил](дигексадецил-L-глутамат)-(дидецил-L-глутамат) (12b)

Аналогично получению соединения **3a**, из 0.065 г (0.064 ммоль) **10** и 0.030 г (0.064 ммоль) **11** получали 0.015 г (17%) соединения **12b**, R_f (Б) 0.78.

^1H ЯМР спектр соединения **12b**: 0.88 (12H, т, $J = 6.7$ Гц, CH_3); 1.27 (90H, с, CH_2); 1.44–1.47 (18H, м, CCH_3); 1.82 (8H, дд, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 2.35–2.5 (8H, м, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.64 (4H, т, $J = 6.5$ Гц, CH_2-S); 4.78 (2H уш.с, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$); 5.56–5.6 (4H, м, CONHCHCO).

Трифторацетат L-цистинил-(дигексадецил-L-глутамат)-(O,O'-дипальмитоил-диэтиламин) (13)

К 0.040 г (0.025 ммоль) соединения **12a** добавляли раствор 1 мл (14.7 ммоль) трифторуксусной кислоты в 3 мл ТСМ. Через 2 ч растворитель удаляли на ротаторном испарителе. Получили 0.029 г продукта **13** с выходом 82%, R_f (Д) 0.9. MALDI TOF (m/z): вычислено для $[\text{C}_{79}\text{H}_{152}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2]^{2+}$ 690.751, найдено 690.748 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

^1H ЯМР спектр соединения **13**: 0.91 (12H, т, $J = 6.7$ Гц, CH_3); 1.3 (106H, с, CH_2); 1.53 (8H, с, $\beta-\text{CH}_2$); 1.64–1.72 (8H, м, $\alpha-\text{CH}_2$); 3.35 (4H, дд, CH_2-S); 3.60–3.73 (4H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$); 4.13–4.27 (4H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$); 4.8 (2H уш.с, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$); 6.91 (6H, уш.с, CHNH_3).

Трифторацетат L-цистинил-(дигексадецил-L-глутамат)-(дидецил-L-глутамат) (14)

Получение соединения **14** проводили аналогично соединению **13**. Из 0.015 г (0.011 ммоль) **12b** получили 0.007 г продукта **14** с выходом 50%, R_f (Б) 0.8. MALDI TOF (m/z): вычислено для $[\text{C}_{68}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2]^{2+}$ 614.716, найдено 614.719 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

^1H ЯМР спектр соединения **14**: 0.92 (12H, т, $J = 6.7$ Гц, CH_3); 1.27 (80H, м, CH_2); 1.77 (8H, дд, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 2.04–2.08 (8H, м, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 2.3–2.35 (8H, м, $(\text{Glu})-\text{CH}_2$); 3.07–3.15 (2H, м, NH); 4.05–4.12 (4H, м, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$); 4.48 (2H, м, CONHCHCO); 4.6 (6H, уш.с, CHNH_3); 4.78 (2H уш.с, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$).

Бис-[N,N'-ди-(трет-бутоксикарбонил)-L-орнитил]-L-цистинил-(дигексадецил-L-глутамат)-(дидецил-L-глутамат) (15)

Соединение **14** в количестве 0.007 мг (0.0053 ммоль) растворяли в ТСМ и промывали 5%-м раствором гидрокарбоната натрия. Органический остаток

отфильтровывали на складчатом фильтре, смоченном ТСМ. Далее аналогично получению соединения **3a** добавляли 4.2 г (0.012 ммоль) Wos_2Om и получали 0.002 г (70%) соединения **15**. Продукт выделяли препаративной хроматографией в системе (Д), R_f (Д) 0.38.

^1H ЯМР спектр соединения **15**: 0.9 (12H, т, $J = 6.7$ Гц, CH_3); 1.27 (84H, м, CH_2); 1.3–1.5 (36H, м, CCH_3); 1.65–1.75 (16H, м, CH_2); 1.77 (8H, дд, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 2.04–2.08 (8H, м, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.07–3.15 (6H, м, NH); 4.05–4.12 (4H, м, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$); 4.78 (2H уш.с, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$).

Трифторацетат бис-N,N'-(L-орнитил)-L-цистин-дигексадецил-L-глутамат-дидецил-L-глутамат (16)

Реакцию проводили аналогично получению соединения **7a**. К 0.002 г (0.0011 ммоль) соединения **15** добавляли 1.5 мл (0.026 моль) трифторуксусной кислоты. Получали 0.004 г (70%) соединения **16**, R_f (Д) 0.1. MALDI TOF (m/z): вычислено для $[\text{C}_{78}\text{H}_{153}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}_2]^{3+}$ 487.317, найдено 487.313 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$.

^1H ЯМР спектр соединения **16**: 0.9 (12H, т, $J = 6.7$ Гц, CH_3); 1.27 (84H, м, CH_2); 1.51–1.60 (16H, м, CH_2); 1.65–1.81 (8H, м, $(\text{Om})-\text{CH}_2$); 1.94 (8H, дд, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 2.14–2.21 (8H, м, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 4.04–4.13 (4H, м, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$); 4.78 (2H уш.с, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$); 7.84 (6H, уш.с, CH_2NH_3); 8.36 (6H, уш.с, $\text{C}(\text{O})\text{CHNH}_3$).

Приготовление липосомальных дисперсий

Синтезированные вещества в количестве 5 мг, PC 5 мг и Chol 3 мг растворяли в смеси ТСМ/MeOH = 5 : 1. Растворители медленно отгоняли на ротаторном испарителе при температуре 30°C и 30 об/мин до образования тонкой пленки, сушили в вакууме в течение 30 мин. Пленки гидратировали дистиллированной водой в течение 30 мин при перемешивании, а затем обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 30 мин при температуре 60°C. Получали липосомальные дисперсии с концентрацией амфифилов 2 мг/мл.

Распределение липосомальных частиц по размерам оценивали методом фотонно-корреляционной спектроскопии, основанном на принципах динамического рассеяния света (DLS). Измерения среднего диаметра частиц и ζ -потенциала проводились на приборе Delsa Nano C (*Beckman Coulter*, США). Каждое измерение проводилось по три раза. Полученные корреляционные функции были проанализированы с помощью программного обеспечения Delsa NanoUi Software версии 2.73, прилагаемого к прибору (*Beckman Coulter*, США, <https://www.beckmancoulter.com>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе разработаны схемы и осуществлен синтез серии новых димерных катионных липопептидов нерегулярного строения на основе L-цистина (схемы 1 и 2).

Присоединение гидрофобного блока к Вос-защищенному L-цистину проводили карбодиимидным методом. Продукты **3a–b** выделяли хроматографией на силикагеле, структуры подтверждали данными

^1H ЯМР спектроскопии. В ^1H ЯМР спектрах соединений **3a–b** наблюдали характерные сигналы протонов метильной группы (0.88 м.д.), метиленовых звеньев углеводородных цепей жирных кислот и протонов метильных групп *трет*-бутоксикарбонильной защиты (1.4 м.д.).

Низкий выход соединения **3b** (11.6%) связан с трудностями его выделения из реакционной смеси методом колоночной хроматографии из-за неожиданно низкой хроматографической подвижности

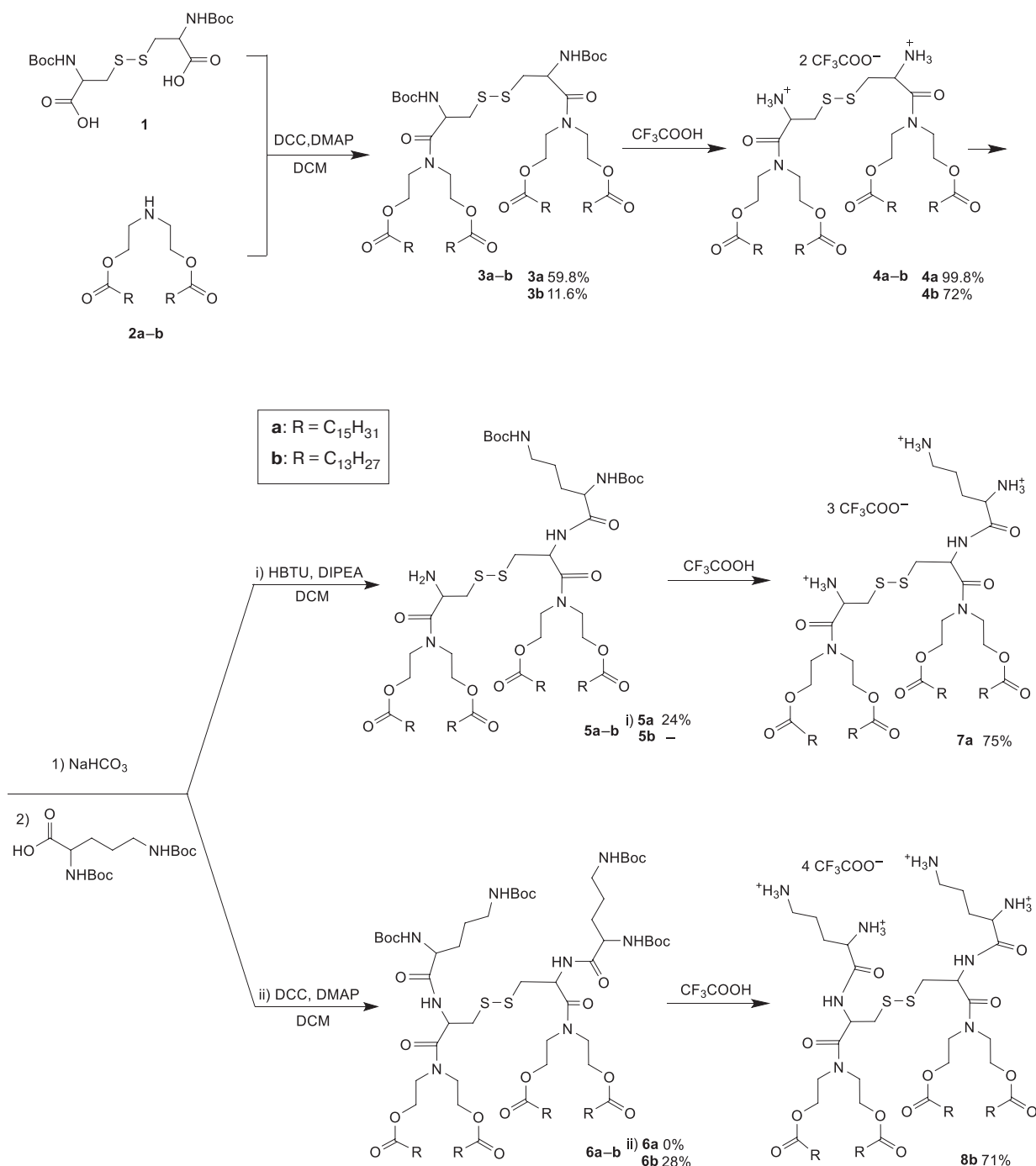


Схема 1. Синтез димерных амфифилов с симметричным гидрофобным блоком

Scheme 1. Synthesis of dimeric amphiphiles with a symmetrical hydrophobic block

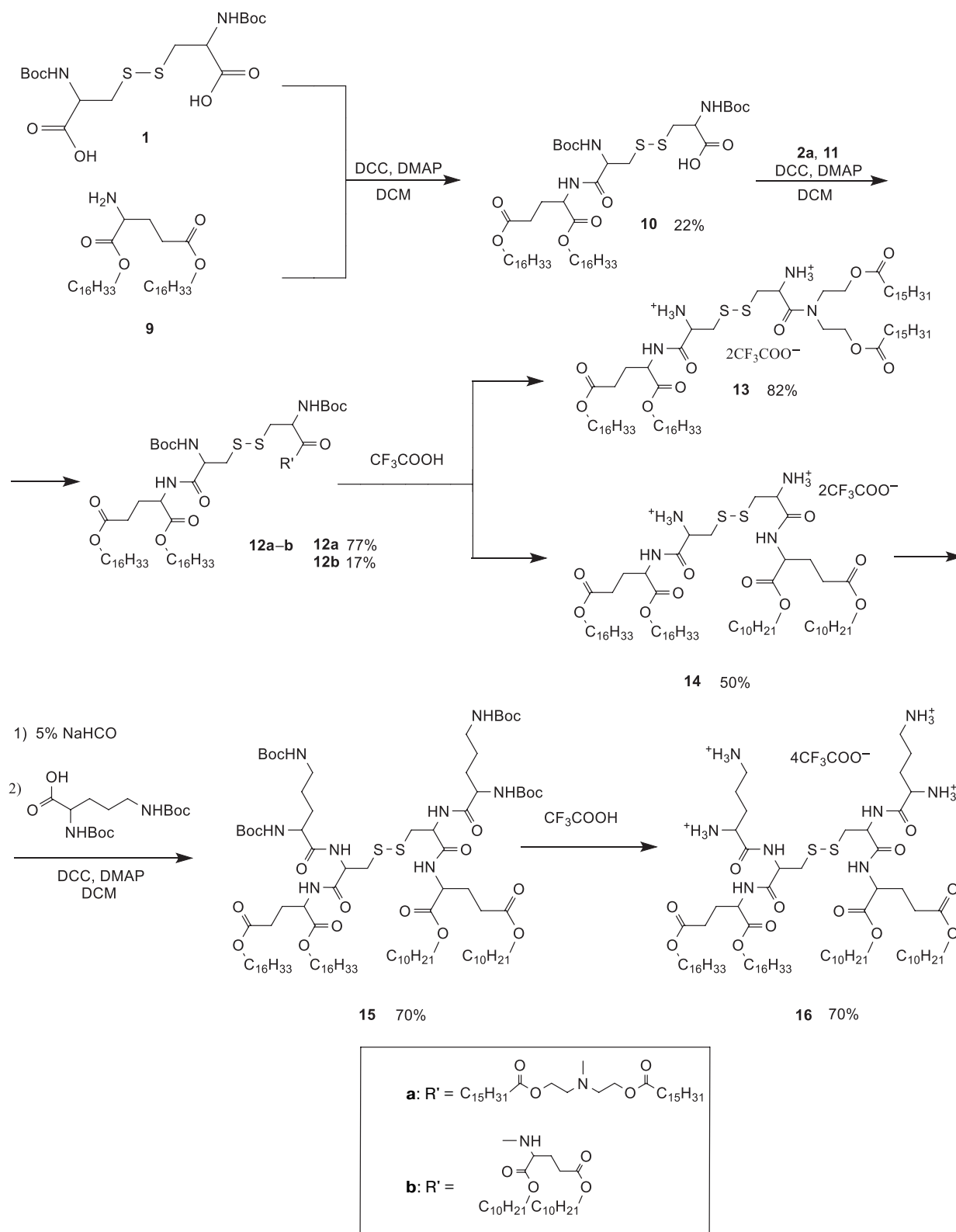


Схема 2. Синтез димерных амфифилов с асимметричным гидрофобным блоком

Scheme 2. Synthesis of dimeric amphiphiles with an asymmetric hydrophobic block

по сравнению с соединением **3a**. Соединение **3b** удалось выделить только с помощью препаративной ТСХ.

Соединения **4a-b**, **13** и **14** получали удалением защитных групп действием трифторуксусной кислоты

в DCM с последующей обработкой трифторацетатов 5%-м раствором гидрокарбоната натрия. В ¹H ЯМР спектрах полученных соединений наблюдали исчезновение сигнала, соответствующего Boc-защитным

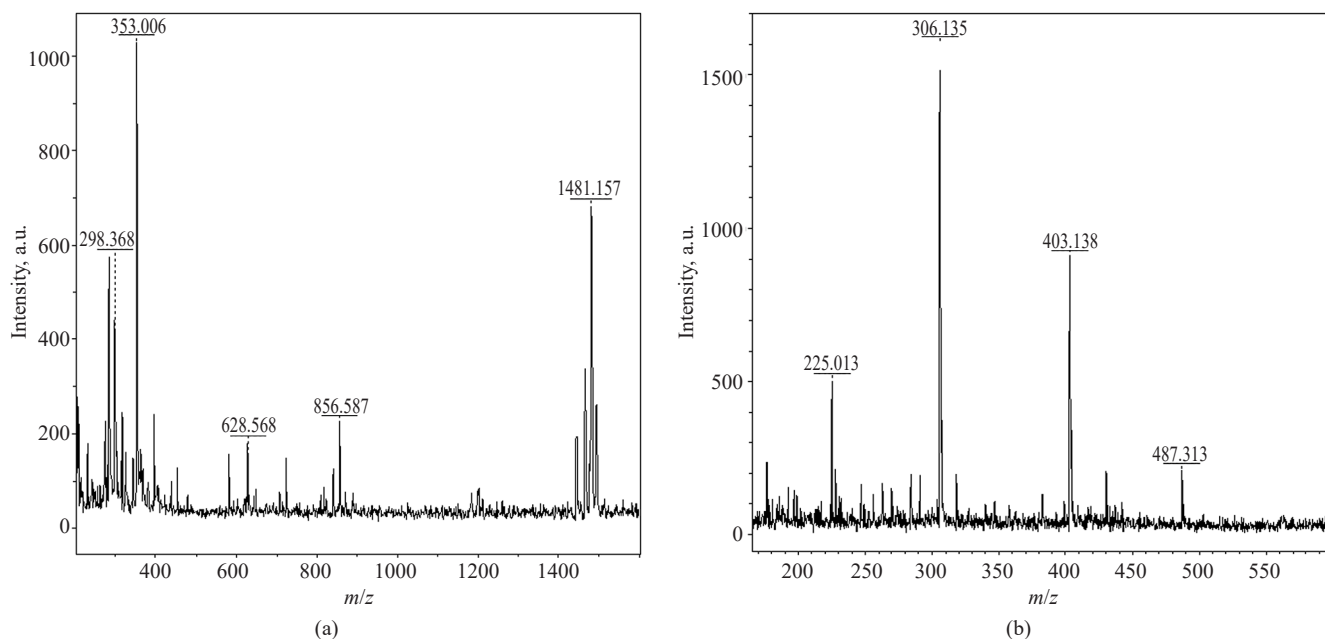


Рис. 1. MALDI TOF масс-спектры соединений **7a** (a) и **16** (b)

Fig. 1. MALDI TOF mass spectra of compounds **7a** (a) and **16** (b)

группам. Затем к соединениям **4a–b** и **14** присоединяли Woc_2Otn .

При использовании DCC и DMAP реагентов для соединений **4b** и **14**, реакционная масса содержала преимущественно продукты **6b** и **15** с двумя молекулами L-орнитина, присоединенными к аминогруппам L-цистина. Действие Woc_2Otn в присутствии реагентов DCC и DMAP на соединение **4a** не привело к получению целевого димера **6a**. При использовании HBTU и DIPEA в реакции с участием **4a**, при тех же соотношениях реагентов, образовывался продукт **5a**, содержащий в гидрофильном блоке одну молекулу L-орнитина. Возможно, высокая гидрофобность четырех цепей длиной 16 атомов углерода создает барьер для взаимодействия аминогрупп с активированной карбоксильной компонентой.

Продукты **5–6**, **10**, **12a–b** и **15** выделяли препаративной ТСХ на силикагеле. Структуру этих соединений подтверждали данными ^1H ЯМР спектроскопии.

В спектрах наблюдали появление сигналов протонов, соответствующих Woc -защитным группам, углеводородному скелету орнитина, а также протонов пептидных связей (около 5 м.д.).

Конечные продукты **7a**, **8b** и **15** получали удалением защитных групп действием трифторуксусной кислоты в DCM. В масс-спектрах полученных соединений присутствовали пики молекулярных ионов (рис. 1).

Методом гидратации тонкой пленки из соединений **7a**, **8b**, **14** и **16**, трифторацетатных солей соединений **4b** и **13**, соевого фосфатидилхолина (PC) и холестерина (Chol) приготовлены липосомальные дисперсии. Для всех пленок было выбрано массовое соотношение — синтезированное соединение : PC : Chol = 5 : 5 : 3 [14].

Для полученных дисперсий методом DLS определен средний гидродинамический размер полученных частиц (рис. 2). Результаты представлены в таблице.

Таблица. Результаты измерения диаметра частиц и ζ -потенциала

Table. Particle diameter and ζ potential measurement results

Система компонентов System of components	Диаметр полученных частиц, нм Diameter of the obtained particles, nm	Индекс полидисперсности Polydispersity index	ζ -потенциал, мВ ζ potential, mV
4b –PC–Chol	43 ± 8	0.313 ± 0.03	+51 ± 5
7a –PC–Chol	72 ± 13	0.297 ± 0.03	+82 ± 12
8b –PC–Chol	81 ± 17	0.241 ± 0.02	+62 ± 9
13 –PC–Chol	80 ± 56	0.301 ± 0.03	+51 ± 8
14 –PC–Chol	93 ± 66	0.245 ± 0.02	+46 ± 5
16 –PC–Chol	157 ± 72	0.306 ± 0.03	+38 ± 6

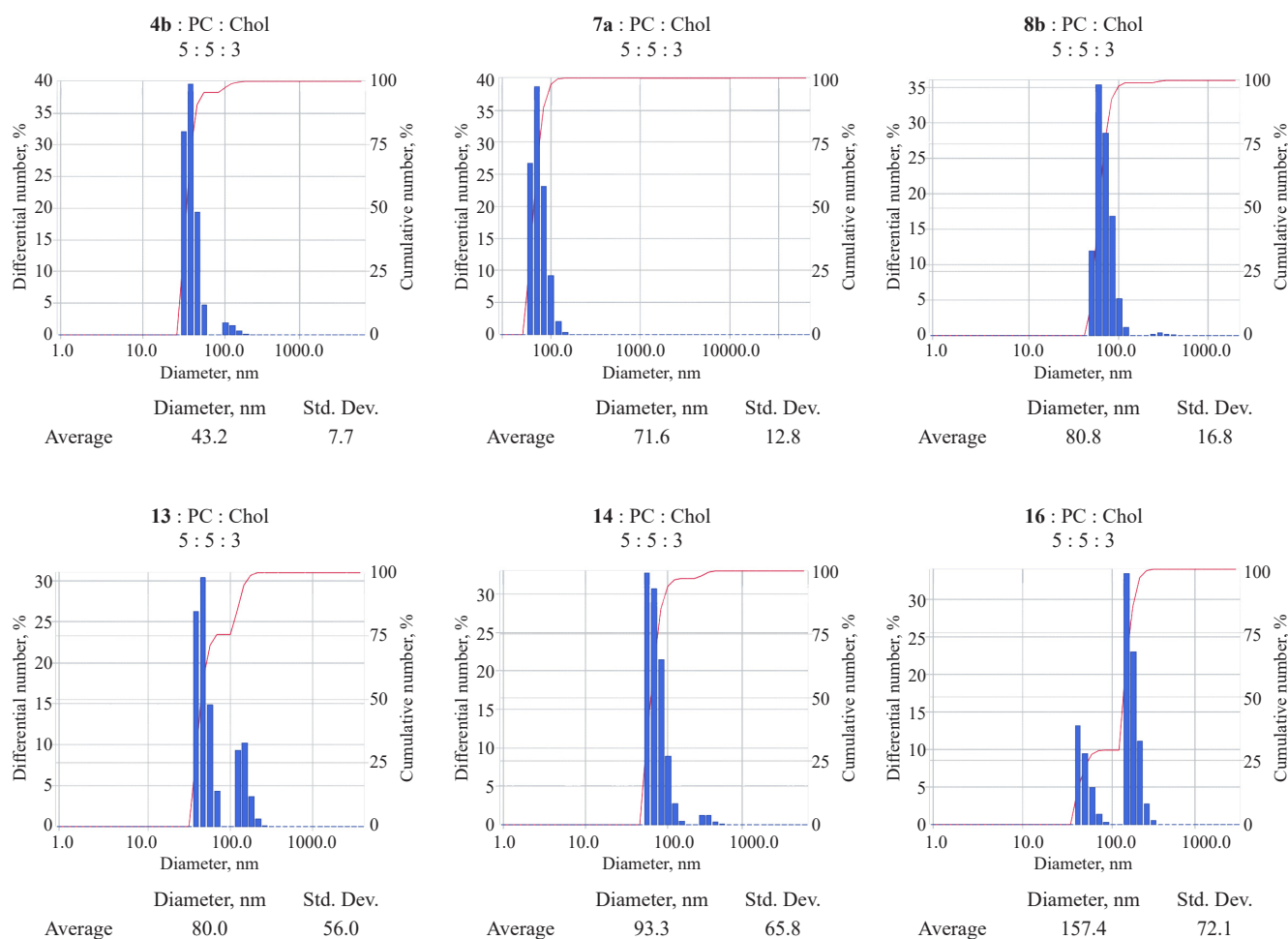


Рис. 2. Гидродинамические диаметры липосомальных частиц на основе соединений **4b**, **7a**, **8b**, **13**, **14** и **16**

Fig. 2. Hydrodynamic diameters of liposomal particles based on compounds **4b**, **7a**, **8b**, **13**, **14**, and **16**

Полученный средний диаметр частиц входит в интервал от 50 до 200 нм, который является оптимальным для создания транспортных систем. Благодаря эффекту улучшенной проницаемости и удержания за счет большей перфорации сосудов, достигается повышенное накопление таких липосомальных средств доставки в пораженном участке по сравнению со здоровыми тканями [15, 16]. Показано, что синтезированные симметричные димерные амфилилы образуют липосомальные дисперсии с меньшим диаметром частиц, чем асимметричные аналоги. Соединения **4b**, **7a** и **8b**, имея симметричный гидрофобный блок, образовывали липосомальные частицы меньшего диаметра, чем у аналогичных асимметричных соединений **13**, **14** и **16** (43–80 нм против 80–160 нм). Симметричные амфилилы образуют липосомы меньшего размера, чем асимметричные, вероятно, в связи с тем, что алифатические цепи первых упакованы в би-слое плотнее за счет гидрофобных взаимодействий, что приводит к формированию более компактных агрегатов.

Для сформированных дисперсий определены значения ζ -потенциала, которые находились в диапазоне от +38 до +82 мВ. Такие высокие значения обусловлены наличием нескольких положительно заряженных групп в молекулах амфилилов, которые могут обеспечить стабильность и эффективное комплексообразование липосомальных частиц с нуклеиновой кислотой за счет электростатических взаимодействий.

По сравнению с похожими соединениями полученные амфилилы образуют агрегаты меньшего размера с более высокой плотностью поверхностного заряда, что может обеспечить лучшую компактизацию нуклеиновых кислот в липоплексе [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проделанной работы разработана схема получения и осуществлен синтез димерных липопептидов нерегулярного строения. Изучены физико-химические свойства водных дисперсий на основе

синтезированных соединений. Амфифилы в смеси с фосфатидилхолином и холестерином формировали липосомальные частицы со средним диаметром от 50 до 200 нм. Показано влияние структуры амфифилов на размер получаемых агрегатов. Установлено, что наиболее значимым параметром, влияющим на размер частиц, является число остатков L-орнитина (0, 1, 2) в составе целевых продуктов.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования РТУ МИРЭА при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках соглашения № 075-15-2021-689 от 01.09.2021 г.

Acknowledgments

This work was performed using the equipment of the Center for Collective Use at the RTU MIREA and supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2021-689 dated September 01, 2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yadav M.R., Kumar M., Murumkar P.R. Further studies on cationic gemini amphiphiles as carriers for gene delivery-the effect of linkers in the structure and other factors affecting the transfection efficacy of these amphiphiles. *ACS Omega*. 2021;6(49): 33370–33388. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03667>
2. Schambach A., Buchholz C.J., Torres-Ruiz R., Cichutek K., Morgan M., Trapani I., Büning H. A new age of precision gene therapy. *The Lancet*. 2024;403(10426):568–582. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01952-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01952-9)
3. Пашков Е.А., Коротышева М.О., Пак А.В., Файзулов Е.Б., Сидоров А.В., Поддубиков А.В., Быстрицкая Е.П., Дронина Ю.Е., Солнцева В.К., Зайцева Т.А., Пашков Е.П., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Исследование противогриппозной активности комплексов миРНК против клеточных генов *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* на модели *in vitro*. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(2):140–151. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-140-151>
4. Sharma D., Arora S., Singh J., Layek B. A review of the tortuous path of nonviral gene delivery and recent progress. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;183:2055–2073. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.192>
5. John R., Monpara J., Swaminathan S., Kalhapure R. Chemistry and Art of Developing Lipid Nanoparticles for Biologics Delivery: Focus on Development and Scale-Up. *Pharmaceutics*. 2024;16(1):131. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010131>
6. Muñoz-Úbeda M., Misra S.K., Barrán-Berdón A.L., Datta S., Aicart-Ramos C., Castro-Hartmann P., Kondaiah P., Junquera E., Bhattacharya S., Aicart E. How does the spacer length of cationic gemini lipids influence the lipoplex formation with plasmid DNA? Physicochemical and biochemical characterizations and their relevance in gene therapy. *Biomacromolecules*. 2012;13(12):3926–3937. <https://doi.org/10.1021/bm301066w>

Вклад авторов

Т.А. Володин — проведение исследования, сбор и предоставление материала, написание статьи.

П.П. Поликашина — проведение исследования, сбор и предоставление материала, написание статьи.

У.А. Буданова — консультации по проведению отдельных этапов исследования, научное редактирование статьи.

Ю.Л. Себякин — развитие идеи исследования, анализ литературы и научное редактирование статьи.

Authors' contributions

T.A. Volodin — conducting research, collecting and providing material, and writing the text of the article.

P.P. Polikashina — conducting research, collecting and providing material, writing the text of the article.

U.A. Budanova — advising on the individual stages of research, scientific editing the article.

Y.L. Sebyakin — research idea, literature analysis, and scientific editing the article.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.*

REFERENCES

1. Yadav M.R., Kumar M., Murumkar P.R. Further studies on cationic gemini amphiphiles as carriers for gene delivery-the effect of linkers in the structure and other factors affecting the transfection efficacy of these amphiphiles. *ACS Omega*. 2021;6(49): 33370–33388. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03667>
2. Schambach A., Buchholz C.J., Torres-Ruiz R., Cichutek K., Morgan M., Trapani I., Büning H. A new age of precision gene therapy. *The Lancet*. 2024;403(10426):568–582. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01952-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01952-9)
3. Pashkov E.A., Korotysheva M.O., Pak A.V., Faizuloev E.B., Sidorov A.V., Poddubikov A.V., Bystritskaya E.P., Dronina Yu.E., Solntseva V.K., Zaiceva T.A., Pashkov E.P., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Investigation of the anti-influenza activity of siRNA complexes against the cellular genes *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205* *in vitro*. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(2):140–151. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-2-140-151>
4. Sharma D., Arora S., Singh J., Layek B. A review of the tortuous path of nonviral gene delivery and recent progress. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;183:2055–2073. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.192>
5. John R., Monpara J., Swaminathan S., Kalhapure R. Chemistry and Art of Developing Lipid Nanoparticles for Biologics Delivery: Focus on Development and Scale-Up. *Pharmaceutics*. 2024;16(1):131. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010131>
6. Muñoz-Úbeda M., Misra S.K., Barrán-Berdón A.L., Datta S., Aicart-Ramos C., Castro-Hartmann P., Kondaiah P., Junquera E., Bhattacharya S., Aicart E. How does the spacer length of cationic gemini lipids influence the lipoplex formation with plasmid DNA? Physicochemical and biochemical characterizations and their relevance in gene therapy. *Biomacromolecules*. 2012;13(12):3926–3937. <https://doi.org/10.1021/bm301066w>

7. Yang H.W., Yi J.W., Bang E.K., Jeon E.M., Kim B.H. Cationic nucleolipids as efficient siRNA carriers. *Org. Biomol. Chem.* 2011;9(1):291–296. <https://doi.org/10.1039/C0OB00580K>
8. Chang D.C., Zhang Y.M., Zhang J., Liu Y.H., Yu X.Q. Cationic gemini lipids with cyclen headgroups: interaction with DNA and gene delivery abilities. *RSC Adv.* 2014;4(83): 44261–44268. <https://doi.org/10.1039/C4RA05974C>
9. Koloskova O.O., Nikonova A.A., Budanova U.A., Shilovskiy I.P., Kofiadi I.A., Ivanov A.V., Smirnova O.A., Zverev V.V., Sebaykin Y.L., Andreev S.M., Khaitov M.R. Synthesis and evaluation of novel lipopeptide as a vehicle for efficient gene delivery and gene silencing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016;102:159–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.014>
10. Kedika B., Patri S.V. Synthesis and Gene Transfer Activities of Novel Serum Compatible Reducible Tocopherol-Based Cationic Lipids. *Mol. Pharm.* 2012;9(5):1146–1162. <https://doi.org/10.1021/mp200435y>
11. Li D., Zhang R., Liu G., Kang Y., Wu J. Redox-Responsive Self-Assembled Nanoparticles for Cancer Therapy. *Adv. Healthc. Mater.* 2020;9(20):2000605. <https://doi.org/10.1002/adhm.202000605>
12. Короткин М.Д., Филатова С.М., Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез производных аминокислот на основе диэтаноламина с симметричными и асимметричными радикалами в гидрофобном домене с потенциальной антимикробной активностью. *Тонкие химические технологии.* 2022;17(1):50–64. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-50-64>
13. Дениева З.Г., Буданова У.А., Себякин Ю.Л. Синтез катионных и ионизируемых амфифилов на основе геминального аминокислоты как потенциальных транспортных систем мРНК. *Тонкие химические технологии.* 2019;14(3):42–49. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-3-42-49>
14. Бухарин Г.А., Буданова У.А., Дениева З.Г., Дубровин Е.В., Себякин Ю.Л. Катионные и ионизируемые амфифилы на основе дигексадецилового эфира L-глутаминовой кислоты для липосомального транспорта РНК. *Биологические мембраны.* 2024;41(4):309–321. <https://doi.org/10.31857/S0233475524040035>
15. Maritim S., Boulas P., Lin Y. Comprehensive analysis of liposome formulation parameters and their influence on encapsulation, stability and drug release in glibenclamide liposomes. *Int. J. Pharm.* 2021;592:120051. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120051>
16. Liu Y., Castro Bravo K.M., Liu J. Targeted liposomal drug delivery: a nanoscience and biophysical perspective. *Nanoscale Horiz.* 2021;6(2):78–94. <https://doi.org/10.1039/D0NH00605J>
7. Yang H.W., Yi J.W., Bang E.K., Jeon E.M., Kim B.H. Cationic nucleolipids as efficient siRNA carriers. *Org. Biomol. Chem.* 2011;9(1):291–296. <https://doi.org/10.1039/C0OB00580K>
8. Chang D.C., Zhang Y.M., Zhang J., Liu Y.H., Yu X.Q. Cationic gemini lipids with cyclen headgroups: interaction with DNA and gene delivery abilities. *RSC Adv.* 2014;4(83): 44261–44268. <https://doi.org/10.1039/C4RA05974C>
9. Koloskova O.O., Nikonova A.A., Budanova U.A., Shilovskiy I.P., Kofiadi I.A., Ivanov A.V., Smirnova O.A., Zverev V.V., Sebaykin Y.L., Andreev S.M., Khaitov M.R. Synthesis and evaluation of novel lipopeptide as a vehicle for efficient gene delivery and gene silencing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016;102:159–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.014>
10. Kedika B., Patri S.V. Synthesis and Gene Transfer Activities of Novel Serum Compatible Reducible Tocopherol-Based Cationic Lipids. *Mol. Pharm.* 2012;9(5):1146–1162. <https://doi.org/10.1021/mp200435y>
11. Li D., Zhang R., Liu G., Kang Y., Wu J. Redox-Responsive Self-Assembled Nanoparticles for Cancer Therapy. *Adv. Healthc. Mater.* 2020;9(20):2000605. <https://doi.org/10.1002/adhm.202000605>
12. Korotkin M.D., Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of diethanolamine-based amino acid derivatives with symmetric and asymmetric radicals in their hydrophobic domain and potential antimicrobial activity. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(1): 50–64. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-1-50-64>
13. Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Y.L. Synthesis of Cationic and Ionizable Amphiphiles Based on Heminal Aminodiol as Potential siRNA Delivery Systems. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(3):42–49 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-3-42-49>
14. Bukharin G.A., Budanova U.A., Denieva Z.G., *et al.* Cationic and ionizable amphiphiles based on di-hexadecyl ester of L-glutamic acid for liposomal transport of RNA. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. A.* 2024;18(4):313–323. <https://doi.org/10.1134/S1990747824700314> [Original Russian Text: Bukharin G.A., Budanova U.A., Denieva Z.G., Dubrovina E.V., Sebyakin Y.L. Cationic and ionizable amphiphiles based on di-hexadecyl ester of L-glutamic acid for liposomal transport of RNA. *Biologicheskie membrany.* 2024;41(4):309–321 (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0233475524040035>]
15. Maritim S., Boulas P., Lin Y. Comprehensive analysis of liposome formulation parameters and their influence on encapsulation, stability and drug release in glibenclamide liposomes. *Int. J. Pharm.* 2021;592:120051. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120051>
16. Liu Y., Castro Bravo K.M., Liu J. Targeted liposomal drug delivery: a nanoscience and biophysical perspective. *Nanoscale Horiz.* 2021;6(2):78–94. <https://doi.org/10.1039/D0NH00605J>

Об авторах

Володин Тимофей Алексеевич, магистрант, кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: c-221@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0009-5974-4809>

Поликашина Полина Павловна, магистрант, кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: c-221@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0006-2510-617X>

Буданова Ульяна Александровна, к.х.н., доцент, кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 14622352500, ResearcherID E-1659-2014, SPIN-код РИНЦ 3901-8710, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

Себякин Юрий Львович, д.х.н., профессор, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, SPIN-код РИНЦ 3491-3514, <https://orcid.org/0000-0002-7027-378X>

About the Authors

Timofey A. Volodin, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: c-221@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0009-5974-4809>

Polina P. Polikashina, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: c-221@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0006-2510-617X>

Ulyana A. Budanova, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 14622352500, ResearcherID E-1659-2014, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9435>

Yurii L. Sebyakin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: c-221@yandex.ru. Scopus Author ID 6701455145, ResearcherID T-2835-2019, <https://orcid.org/0000-0002-7027-378X>