

Monika Kadela-Tomanek^{1,*}, Kamil Krzykawski², Robert Kubina^{3,4}

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Polska

²Centrum Badawczo-Wdrożeniowe Silesia-LabMed, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-720 Katowice, Polska

³Katedra i Zakład Patologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ostrogońska 30, 41-200 Sosnowiec, Polska

Związki zawierające fragment 1,4-chinonu charakteryzują się szerokim spektrum aktywności biologicznej, m.in. działaniem przeciwnowotworowym. Niestety ze względu na niską biodostępność nadal poszukuje się nowych pochodnych 1,4-chinonu, które wykazują wysoką aktywnością i niską toksycznością [1,2]. W ramach niniejszej pracy opracowano serię koniugatów 1,4-chinonu z pochodnymi tymidyny oraz *in silico* wyznaczono ich parametry ADME (Tabela 1). Badanie związku spełniają Reguły Lipinskiego i Vebra, a zatem powinny być dobrze wchłaniane po podaniu doustnym. Porównując parametry ADME stwierdzono, że na biodostępność związków wpływa rodzaj pochodnej tymidyny. Badane związki charakteryzowały wysoką aktywnością wobec enzymu NQO1. Zastąpienie układu 5,8-chinolinodionu (Q i MeQ) układem 1,4-naftochinonu (N) wpłynęło na wzrost aktywności wobec badanego białka (Tabela 2). Do badań *in vitro* wybrano związki o najwyższej aktywności wobec NQO1 oraz linii SCC-9 oraz SCC-25, które charakteryzują się nad ekspresji genu kodującego białko (Tabela 2). W dalszych badaniach wykazano, że związek NA zmniejsza liczbę żywych komórek do około 70% i zwiększa liczbę komórek apoptotycznych do około 30%. (Ryc. 1). Metodą dokowania molekularnego wykazano oddziaływania pomiędzy białkiem BCL-2 a związkiem NA (Ryc. 2).

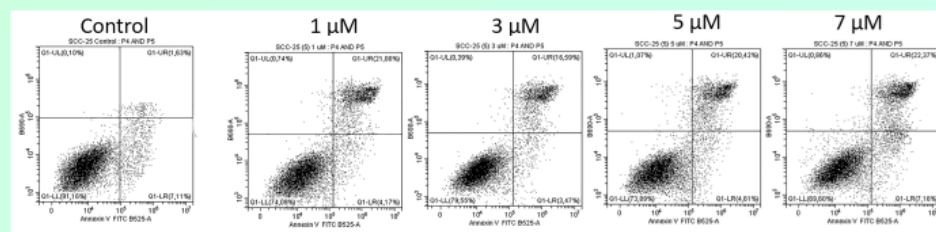
Tabela 1. Parametry ADMT badanych związków.

Związek	M	TPSA	logP	logS	HA	HD	nRT
QA	485,8	170,1	2,09	-4,04	10	1	5
MeQA	472,8	170,1	1,86	-4,37	10	1	5
NA	457,8	157,2	2,64	-4,50	9	1	5
QD	417,8	120,3	1,81	-3,52	7	1	4
MeQD	431,8	120,3	2,37	-3,85	7	1	4
ND	416,8	107,5	2,43	-3,93	6	1	4

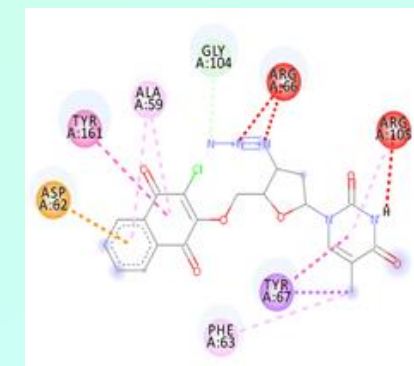
Tabela 2. Aktywność biologiczna koniugatów tymidyna z pochodnymi 1,4-chinonu.

	QA	MeQA	NA	QD	MeQD	ND
NQO1	3947	567	4749	740	925	3639
SCC-9	NB	NB	8,00	NB	NB	12,01
SCC-25	NB	NB	6,15	NB	NB	6,69

Ryc. 1. Reprezentatywne wykresy punktowe różnicujące komórki apoptotyczne i nekrotyczne od żywych w oparciu o barwienie aneksyną V-FITC i PI po 48-godzinnej inkubacji ze związkiem NA.



Ryc. 2. Oddziaływania pomiędzy centrum aktywnym białka BCL-2 a związkiem NA.



Literatura:

[1] Atanasov, A.G. et.al. *Biotechnol. Adv.* **2015**, 33, 1582-1614.

[2] Kadela, M. et. al. *Molecules* **2019**, 24, 4115.