

Niekowalencyjne oddziaływania N-podstawionych pochodnych 1H-izoindolo-1,3(2H)-dionu z ctDNA

Aleksandra Wolff¹, Kamila Kośmida¹, Aleksandra Marciniak², Aleksandra Kotynia², Dominika Szkatuła³, Edward Krzyżak²

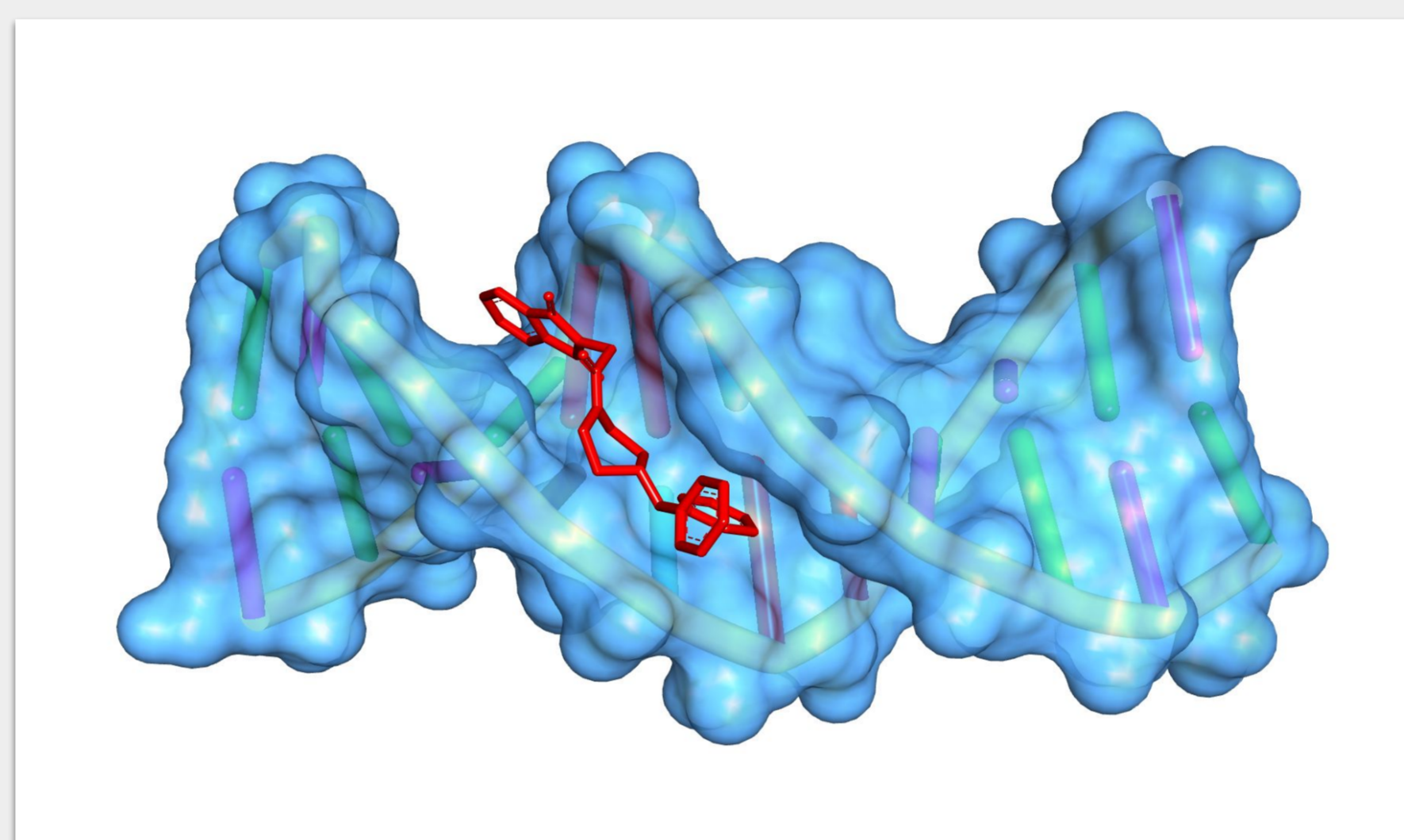
¹ "Biomolekuła" Studenckie Koło Naukowe, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Borowska 211a, 50-556 Wrocław, Polska; aleksandra.wolff@student.uwm.edu.pl

² Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Borowska 211a, 50-556 Wrocław, Polska;

³ Katedra i Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Borowska 211a, 50-556 Wrocław, Polska;

WPROWADZENIE

Związki heterocykliczne odgrywają ważną rolę w wielu procesach biologicznych organizmu człowieka. Ze względu na swoją reaktywność indole można łatwo modyfikować, uzyskując nowe związki o potencjalnych zastosowaniach leczniczych. DNA jest jedną z głównych makrocząstek biologicznych w organizmach i miejscem przeznaczenia wielu leków. Po wejściu do organizmu człowieka lek może brać udział w interakcji z DNA. Wiele chorób nowotworowych, białaczka i niektóre choroby nerwów, jest ściśle związanych z dziedziczeniem genetycznym i uszkodzeniem DNA.



Rycina 1. Wyniki badań dokowania molekularnego wykazały, że wszystkie testowane cząsteczki mogą oddziaływać w mniejszym rowku. Rycina ta pokazuje lokalizację związku 1. Jednakże planarna część związków, w odpowiednim położeniu, po obrocie, może interkalować pomiędzy parami zasad.

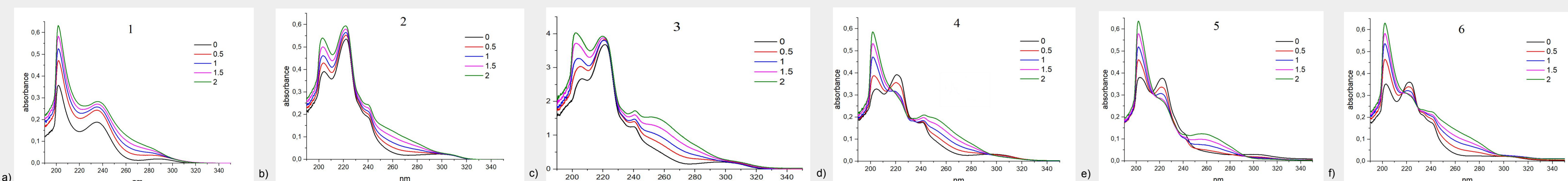
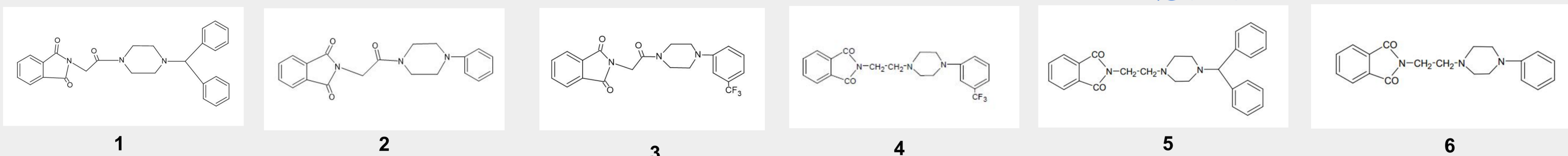
WYNIKI

Wyniki wykazały, że badane związki prawdopodobnie oddziałują z DNA poprzez mechanizm mieszany: główna część cząsteczki może oddziaływać w rowku, a płaska część cząsteczki w odpowiednim położeniu, po obrocie, może interkalować pomiędzy parami zasad.

Tabela 1. Parametry wiązania obliczone na podstawie widm UV-Vis.

związek	K_{app} [M^{-1}]	ΔG [kJ mol ⁻¹]
1	$4,43 \cdot 10^4$	$-2,65 \cdot 10^4$
2	$1,34 \cdot 10^3$	$-1,78 \cdot 10^4$
3	$1,38 \cdot 10^3$	$-1,79 \cdot 10^4$
4	$2,14 \cdot 10^3$	$-1,33 \cdot 10^4$
5	$1,18 \cdot 10^4$	$-2,32 \cdot 10^4$

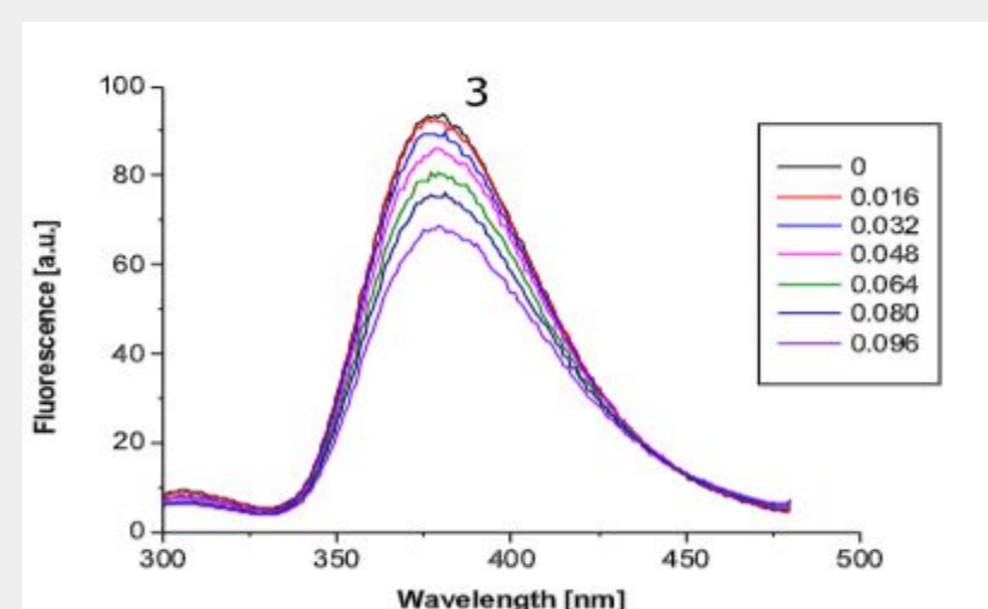
WZORY STRUKTURALNE POCHODNYCH 1H-IZOINDOLU-1,3(2H)-DIONU



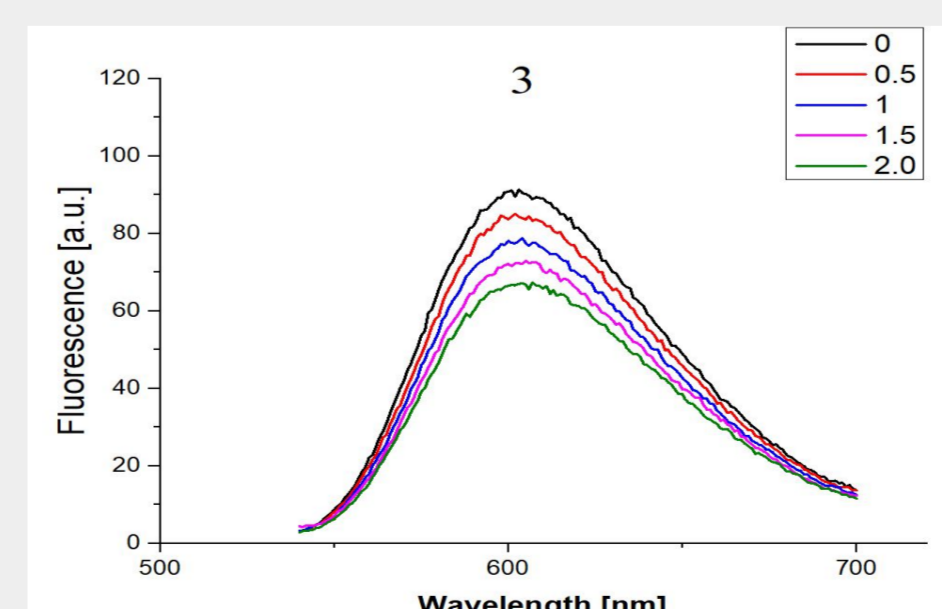
Rycina 2. Widma UV-Vis związków: a) 1, b) 2, c) 3, d) 4, e) 5 f) 6 po dodaniu ctDNA o zmiennym stężeniu molowym 0,5 – 2,0 z przyrostem 0,5 (wg. legendy kolorów). W zarejestrowanych widmach wszystkich badanych związków można zaobserwować efekt hiperchromowy, bez zmiany położenia maksimum pasm absorpcyjnych.

CEL BADANIA

Pochodne izoindolo-1,3-dionu wykazują różnego rodzaju działanie biologiczne, takie jak działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, inhibitory cholinoesterazy czy działanie przeciwnowotworowe. Celem pracy jest zbadanie, czy sześć nowych pochodnych izoindolo-1,3-dionu oddziałuje z cząsteczką ctDNA, oraz aby określić mechanizm tej interakcji.

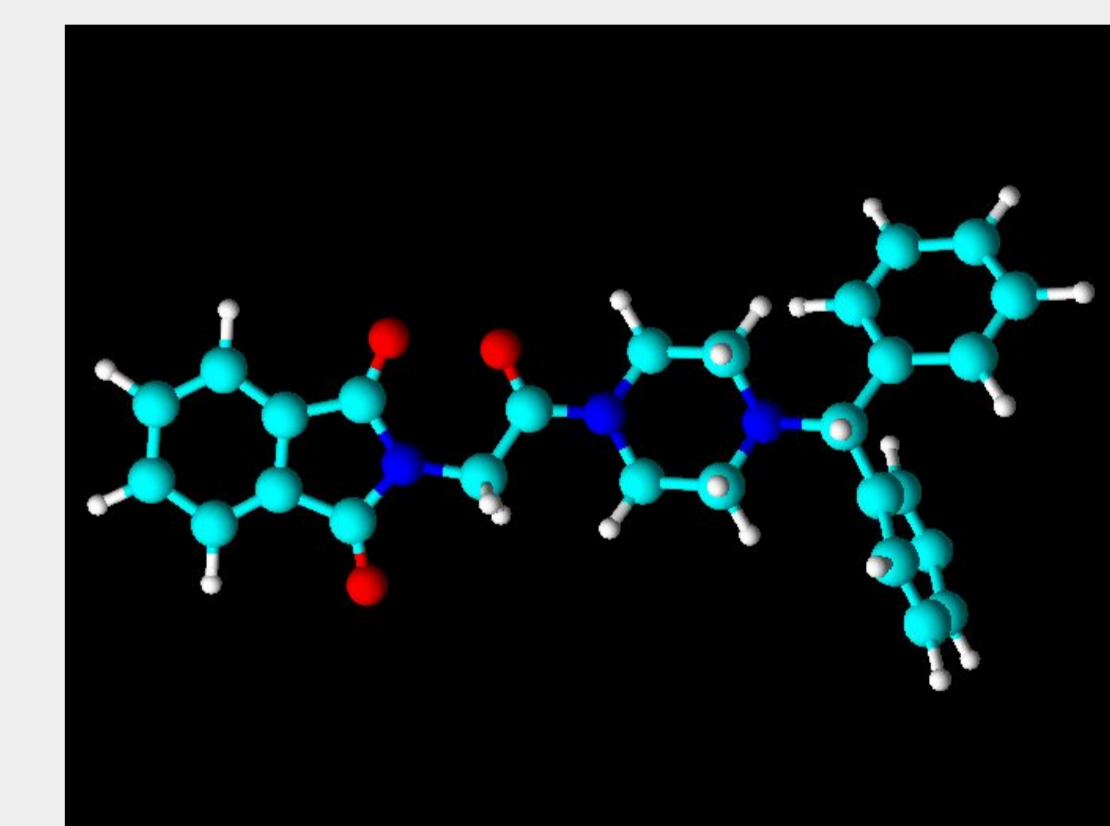


Rycina 3. Emisyjne widma fluorescencyjne wiązania kompetencyjnego kompleksu związku 3/ ctDNA w różnych siłach jonowych uzyskanych za pomocą dodatku NaCl przy 298 K, c [ctDNA] = 50 mM, c [związek] = 125 mM. Badanie wykazało, że wraz ze wzrostem siły jonowej intensywność sygnału emisji fluorescencyjnej maleje, co świadczy o udziale wiązania elektrostatycznego.



Rycina 4. Widma fluorescencyjne wiązania kompetencyjnego z kompleksem bromku etydyny [EB]/ctDNA i związkiem 3 przy 298 K, c[EB] = 10 mM, c[ctDNA] = 50 mM, c [związek] = 10 mM. Badanie wykazało, że wraz ze wzrostem stężenia związku 3 następuje zmniejszenie intensywności fluorescencji. W związku z tym związek 3 zastępuje miejsce wiązania EB w strukturze ctDNA.

Przeprowadzono również badanie mechanizmu interakcji między ctDNA a analizowanymi związkami za pomocą spektroskopii fluorescencyjnej z obecnością KI w roztworze. Porównanie wartości stałych Sterna-Volmera obu układów może sugerować rodzaj mechanizmu interakcji.



Rycina 5. Struktura 3D związku numer 1.

WNIOSKI

N-podstawione pochodne 1H-izoindolo-1,3(2H)-dionu wiążą się niekowalencyjnie z cząsteczką ctDNA. Związki te mogą być perspektywicznymi czynnikami przeciwnowotworowymi, ale wymagane są w tym celu dalsze badania in vitro i in vivo.