

Nové DNA-viažúce ligandy inhybujúce acetylcholinesterázu

Krajňáková Lucia, Plšíková Jana, Paulíková Helena

Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU, Radlinského 9, Bratislava,
krajnakova.lucia@gmail.com

Nová skupina derivátov proflavínu, 3,6-bis(3-*n*-alkylguanidino)akridíny (bis-alkylGA: bis-butyl-, bis-pentyl- a bis-hexyl-), bola syntetizovaná na Katedre organickej chémie PF UPJŠ v Košiciach s cieľom pripraviť potenciálne protinádorové látky s DNA interkalačnou aktivitou. Analýza ich DNA väzbovej aktivity potvrdila vysokú afinitu bis-alkylGA k izolovanej DNA. Väzbové konštanty K , určené fluorescenčnou titráciou, boli v rozsahu od $5.26 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ do $1.25 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. Hodnoty väzbových konštánt korešponujú s hodnotami typických DNA interkalačných činidiel. Deriváty na báze akridínu sa pripravujú aj ako potenciálne inhibítory acetylcholinesterázy (ACHE). Inhibítory ACHE predstavujú potenciálne liečivá pri Alzheimerovej chorobe. Určovali sme inhibičný potenciál bis-alkylGA a zistili sme, že bis-alkylGA sú schopné inhibovať aktivitu ACHE izolovanej z ľudských erytrocytov. Hodnoty IC_{50} bis-alkylGA sú v rozsahu od 2,58 μM do 0,30 μM . Analýza typu inhibície (Dixonova a Lineweaver-Burkova projekcia) indikuje zmiešaný typ inhibítora. Hodnoty inhibičných konštánt K_i sú v rozsahu od 0,57 μM do 0,32 μM . V porovnaní so známym inhibítorm ACHE, takrínom (9-amino-1,2,3,4-tetrahydroamino-akridín), majú bis-alkylGA deriváty skoro 2-krát nižší inhibičný účinok.

Bis-alkylGA boli schopné inhibovať ACHE aj v neuroblastómových bunkách SH-SY5Y, avšak takrín bol 1,5-krát účinnejší.

Testovali sme cytotoxicitu bis-alkylGA derivátov. MTT test potvrdil, že tieto látky majú podobnú toxicitu ako takrín. Viabilita SH-SY5Y bola znížená, len ak bola koncentrácia látok vyššia ako 75 μM .

Táto práca bola podporená grantom VEGA (1/0097/10 and 1/0179/11) a VVGS No. 32/10-11.