

УДК 615.356:615.07

НОВІ ПОХІДНІ МЕНАДІОНУ (ВІКАСОЛУ): СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ

Студ. А.О. Перебейніс, гр.БХФ-1-15
Наукові керівники доц. Т.А.Пальчевська
доц. Г.Г. Куришко

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета і завдання: Проаналізувати біологічну активність похідних менадіону (вікасол) використовуючи різні літературні джерела.

Завдання:

- провести літературний огляд статей на дану тему;
- дослідити властивості менадіону та його похідних;
- проаналізувати протиракову активність отриманих сполук.

Об'єкт та предмет дослідження: Об'єктом дослідження був синтез, що спрямований на аналіз похідних менадіону на основі 1,2,3-триазолу. Під час його проведення використовувалися мідні каталізатори азид-алкільного циклосполучення (CuAAC).

Методи та засоби дослідження: Синтезовані похідні менадіону перевірялися на протиракову активність за допомогою МТТ аналізу (заснований на здатності дегідрогеназ живих клітин відновлювати безбарвні форми 3-4,5-диметилтіазол-2-ил-2,5-дифенілтеразоліум бромід в азогідразон синього кольору). Проводилося хроматографічне дослідження всіх сполук за допомогою хроматографа Agilent-ESIQTOF та JEOL мас-спектрометра. Для встановлення впливу похідних на ракові клітини різних видів проводилися *in vitro* дослідження.

Наукова новизна та практичне значення отриманих досліджень: Під час даного дослідження було синтезовано 15 новітніх менадіон-1,2,3-триазолів. Більшість сполук виявили високий рівень специфічної активності проти ракових клітин.

Результати дослідження: Хінони широко поширені в природі як вторинні метаболіти [1]. Менадіон — поліциклічний ароматичний кетон, основа якого є 1,4-нафтохінон. Головний механізм його цитотоксичності в ракових клітинах включає окиснення циклу хінону для отримання активних форм кисню, що призводить до пошкодження ДНК та загибелі клітин.

Трьох ступеневий синтез 15 нових сполук базувався на використанні менадіон-1,2,3-триазолу, що має посилену цитотоксичність. В присутності мідного каталізатора азид-алкільного циклосполучення були синтезовані нові гібридні алкіни різних варіацій. Всі синтезовані гібриди характеризувалися їхніми спектральними даними (1 Н ЯМР, 13 С ЯМР, ІР та HRMS) [2].

Найбільшу активність проявили гібридні похідні менадіону на основі 1,2,3-триазолу (8) та (9), хімічні формули яких приведені на рисунку 1.

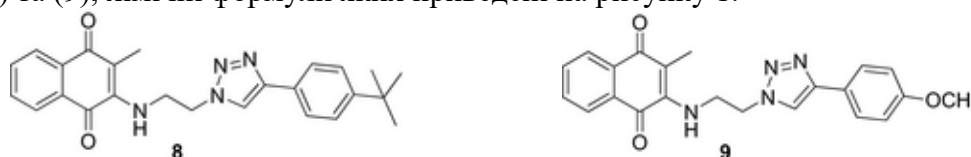


Рисунок 1 - Хімічні формули гібридних сполук менадіон-1,2,3-триазолу (8) та (9).

Синтезовані сполуки оцінювалися за їх протираковою активністю відносно вибраних ліній раку клітин простати та молочної залози людини, відповідно.

За результатами досліджень було встановлено, що найвищий антиканцерогенний вплив на ракові клітини молочної залози людини проявила речовина (9). Проводилося цитотоксичне дослідження за допомогою цитометричного аналізу канцерогенних клітин молочної залози до і після обробки їх синтезованою гібридною сполукою у відповідній кількості (5,0; 7,5 та 10 мкм) упродовж 48 годин.

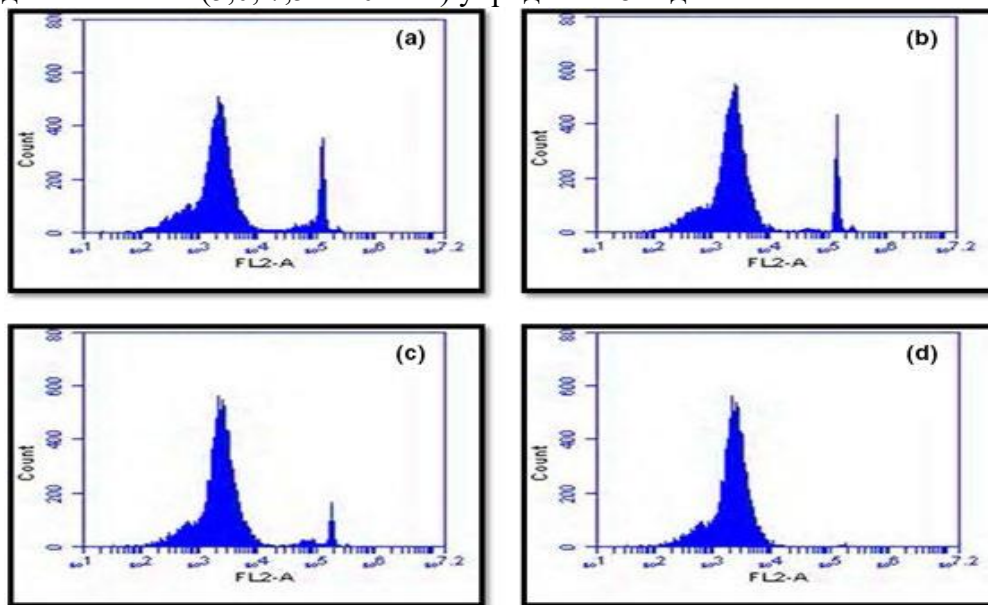


Рисунок 2.- Цитометричний аналіз канцерогенних клітин молочної залози до (а) та після (б) (с) (d) обробки сполукою (9): (а) - гістограма незахищених клітин; (б) гістограма після додавання похідного в розчин в кількості 5мкм; (с) - кількість похідного в розчині 7,5мкм; (d) - кількість похідного в розчині 10 мкм

З даних рисунка 2 видно, що при введенні синтезованої речовини в кількості 10 мкм до клітин молочної залози повністю зникає лінія справа на гістограмі, що відповідає наявності ракової пухлини

Висновки: Результати скринінгу показали, що більшість синтезованих сполук виявили значну протипухлинну дію. Серед досліджуваних сполук виявлено дві речовини менадіон-1,2,3-триазолу (8) та (9), що проявили потужну активність по відношенню до всіх досліджуваних канцерогенних клітин. Зокрема, сполука 9 показала більшу цитотоксичність, ніж у стандартного менадіону до канцерогенних клітин молочної залози. Ця сполука перешкоджає новоутворенню та розростанню клітин раку молочної залози шляхом блокування відповідної фази клітинного циклу. А отже, менадіон-1,2,3-триазол (9) придатний для подальшого дослідження як потужний протираковий терапевтичний агент.

Ключові слова: 1,2,3-триазол; 1,4-нафтохінон; менадіон; цитотоксичність.

ЛІТЕРАТУРА:

1. W. Dehaen, V. A. Bakulev, Chemistry of 1,2,3-triazoles, Springer International Publishing AG, Switzerland 2015.
2. Novel menadione hybrids: Synthesis, anticancer activity, and cell-based studies. Chem Biol Drug Des. //Prasad CV, Nayak VL, Ramakrishna S, Mallavadhani UV. 2018 Jan; 91(1):220-233. doi: 10.1111/cbdd.13073. Epub 2017 Aug 21