

1,4-dihidropiridīnu atvasinājumu mijiedarbība ar DNS un to antioksidatīvo īpašību izpēte

Edgars Smelovs¹, Elīna Ļeonova^{1,2}, Nikolajs Sjakste^{1,2}

¹Latvijas Organiskās sintēzes institūts

²Latvijas Universitāte, Medicīnas bioķīmijas katedra

Ievads. Iedzīvotāju veselības stāvoklis un ģenētiskā stabilitāte vairākos gadījumos ir saistīta ar DNS bojājumiem un DNS neefektīvo reparāciju. Nepieciešamība pasargāt mūsu genomu no bojājumiem veicina jaunu farmakoloģisku preparātu sintēzi, kuriem piemīt antimitogēnas un antioksidatīvas īpašības. Sintētiskiem 1,4-dihidropiridīna (1,4-DHP) atvasinājumiem piemīt svarīgas bioķīmiskas un farmakoloģiskas īpašības. Dažiem no tiem piemīt antioksidatīvas un antimitogēnas īpašības, kā arī spējas paātrināt DNS reparāciju. Nesen tika atklāts, ka dažiem no tiem piemīt spēja tieši mijiedarboties ar DNS spirāli, un tas raisīja lielu interesi par šo vielu darbības mehānismu.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Darba mērķis bija novērtēt dažādu 1,4-DHP atvasinājumu spēju mijiedarboties ar DNS, iespējamo bāzu pāru specifiskumu, kā arī to ietekmi uz peroksinitrīta sabrukšanas procesa ātrumu. Sintētiskie 1,4-DHP atvasinājumi tika sintezēti Latvijas Organiskās sintēzes institūta Membrānaktīvo savienojumu laboratorijā. Plazmīdas DNS tika izdalīta no *Escherichia coli*, attīrīta un sonificēta. Peroksinitrīts tika sintezēts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē, Medicīnas bioķīmijas katedrā. 1,4-DHP atvasinājumu spēja mijiedarboties ar DNS tika izpētīta, izmantojot UV/redzamās gaismas spektroskopisko titrēšanas metodi, mērot vielas absorbcijas (A) maiņas, palielinoties DNS koncentrācijai. Spēja mijiedarboties ar četrām bāzēm tika noteikta identiski. Lai novērtētu ūdeņraža un jonu saites ietekmi uz 1,4-DHP atvasinājumu mijiedarbību ar DNS, tika izmantota 8 M urīnskābe un 1 M NaCl. Peroksinitrīta sabrukšanas ātrums tika noteikts, mērot peroksinitrīta A izmaiņas pie viļņa garuma 302 nm sārmainos apstākļos dažādu 1,4-DHP atvasinājumu klātbūtnē. Vidējais reakcijas ātrums tika aprēķināts pēc formulas $V = \pm ((C2 - C1) / (t2 - t1)) = \pm (\Delta C / \Delta t)$.

Rezultāti. Visi izmeklētie 1,4-DHP atvasinājumi ar dažādu intensitāti spēj mijiedarboties ar DNS. E-2-84, J-6-180-2 un J-4-105 mijiedarbojās intensīvāk, salīdzinot ar PP-544-NH4, E-2-84, V-7-17-1 un J-9-125. AV-153 sāļi (Ca, Mg, Li, Rb, K) spēj mijiedarboties ar visām četrām bāzēm, tomēr bez būtiskas atšķirības. Interesanti, ka AV-153-K mijiedarbības intensitāte ar bāzēm būtiski atšķīrās, nosakot to 1 M NaCl un 8 M urīnvielas buferos. Turklāt šis savienojums mijiedarbojās ar adenīnu 1 M NaCl šķīdumā 1,85 reizes labāk nekā 8 M urīnskābē. Visu savienojumu klātbūtnē peroksinitrīts sadalījās lēnāk, turklāt peroksinitrīta klātbūtnē 1,4-DHP atvasinājumu absorbcija samazinājās.

Secinājumi.

1. AV-153 sāļi (Ca, Mg, Li, Rb and K) uzrādīja līdzīgu afinitāti uz visām četrām bāzēm.
2. Savienojumi ar simetriskām, sazarotām estergrupām 3. un 5. pozīcijā mijiedarbojās ar DNS ar lielāku afinitāti, salīdzinot ar pārējiem.
3. Ceturtās pozīcijas aizvietotājiem ir mazāka ietekme uz savienojumu un DNS mijiedarbības intensitāti nekā 3. un 5. grupas aizvietotājiem.
4. Ūdeņraža un jonu saitēm nav dominantas lomas 1,4-DHP atvasinājumu un DNS mijiedarbībā, tomēr abas saites ir iesaistītas mijiedarbības nodrošināšanā.
5. 1,4-DHP atvasinājumi neuzrādīja antioksidatīvas īpašības reakcijā ar peroksinitrītu.

Valsts pētījumu programma "Biomedicīna", projekts VPP-14-2-7 "Diabēta un kardiovaskulāro komplikāciju molekulārie mehānismi, farmakoģenētika un jauni ārstniecības līdzekļi".