

УДК 576.535

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-(4-(ДИМЕТИЛАМИНО)СТИРИЛ)-2-МЕТИЛ-6,7,8,9-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[4,5]ТИАЗОЛО[3,2-А]ПИРИМИДИН-5-ИЙ ЙОДИДА (СҮН) В СРАВНЕНИИ С АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ ДНК-ПОВРЕЖДАЮЩИМИ АГЕНТАМИ

Отводникова Д.Е. (ИТМО)

Научный руководитель – кандидат биологических наук, ассистент Цымбал С.А. (ИТМО, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова)

Введение. ДНК-повреждающие химиотерапевтические агенты, несмотря на высокую эффективность в элиминации опухолевых клеток, характеризуются неселективностью и выраженной цитотоксичностью в отношении здоровых клеток [1]. Необратимое связывание химиотерапевтического агента с ДНК является одной из причин повреждения здоровых клеток, поэтому применение обратимо-связывающих ДНК агентов снизит частоту побочных эффектов. В качестве таких обратимо-связывающих ДНК агентов в исследовании выступают производные 4-(4-(диметиламино)стирил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]тиазоло-[3,2-а]пиримидин-5-ий йодида: СҮН и PZ27, содержащие кватернизованный атом азота, которые не только обратимо связываются с ДНК, но и предположительно образуют стабильные конъюгаты с квадруплексами, что может способствовать снижению экспрессии соответствующих генов, ответственных за выживание и рост опухолевых клеток (MYC, BCL-2) [2]. Для оценки противоопухолевой активности изучаемых веществ важно сравнить их активность с другими ДНК-связывающими агентами на здоровых и опухолевых культурах с целью выявления различий в механизмах действия.

Основная часть. Целью работы является оценка цитотоксических свойств веществ СҮН и PZ27, в сравнении с доксорубицином и карбоплатином на культурах опухолевых и нормальных клеток человека. С помощью флуоресцентной и конфокальной микроскопии было определено, что вещество СҮН накапливается в ядрышках клеток. Цитотоксичность оценивалась в резазуриновом и МТТ-тестах для нерезистентных (K562) и резистентных (K562/4) к доксорубину культур опухолевых клеток лейкоза, нерезистентных и резистентных к цисплатину культур опухолевых клеток рака яичника (SK-OV-3, SK-OV-3/CDPP соответственно), а также для культур трансформированных постнатальных клеток фибробластов человека (ПФЧ). Значения IC50 доксорубина составили 0,1916 мкМ (K562), 1,319 мкМ (K562/4). Для СҮН значения IC50 составили 0,2663 мкМ (K562), 11,23 мкМ (K562/4), 3,023 мкМ (SKOV-3), 2,4333 мкМ (SKOV-3/CDDP) и 4,246 мкМ (ПФЧ). Для PZ27 значения IC50 составили 0,7945 мкМ (K562), 3,556 мкМ (K562/4), 0,06445 мкМ (SKOV-3) и 0,4 мкМ (SKOV-3/CDPP). Проточная цитофлуориметрия использовалась для количественного определения распределения фаз клеточного цикла. В клетках лейкоза (K562) не выявлено изменений клеточного цикла, тогда как клетки рака кишки (HCT-116) демонстрировали арест в фазе G2.

Выводы. Производные 4-(4-(диметиламино)стирил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-ий йодида СҮН и PZ27 обладают выраженным цитотоксическим действием для нормальных и резистентных опухолевых клеток различного происхождения. СҮН проявляет меньшую эффективность в отношении клеток лейкоза и рака яичника по сравнению с PZ27. Также СҮН характеризуется меньшей цитотоксичностью в отношении доксорубин-резистентных клеток лейкоза, но большей цитотоксичностью в отношении цисплатин-резистентных

клеток рака яичников. По данным флуоресцентной микроскопии, СУН связывается с РНК, не связывается или слабо связывается с ДНК в ядре клетки, что может объясняться конформационными изменениями нуклеиновой кислоты в составе хроматина. Дальнейшие эксперименты будут направлены на установление механизма клеточной гибели, индуцируемой веществами, их влияние на активацию проапоптотических факторов и на исследование их взаимодействий с квадруплексами промотора гена *MYC*. Автор выражает благодарность Папонову Б.В. за синтез и предоставление веществ, Калюжному Д.Н. за помощь в оценке связывания веществ с нуклеиновыми кислотами.

Список использованных источников:

1. Arshad, N., Mir, M. I., Perveen, F., Javed, A., Javaid, M., Saeed, A., Channar, P. A., Farooqi, S. I., Alkahtani, S., & Anwar, J. (2022). Investigations on Anticancer Potentials by DNA Binding and Cytotoxicity Studies for Newly Synthesized and Characterized Imidazolidine and Thiazolidine-Based Isatin Derivatives. *Molecules*, 27(2), 354.
2. Dhanasekaran, R., Deutzmann, A., Mahauad-Fernandez, W. D., Hansen, A. S., Gouw, A. M., & Felsher, D. W. (2022). The MYC oncogene - the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(1), 23-36.