

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-273

**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТИАЗОЛОПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
С НУКЛЕИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ В КОНТЕКСТЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ****INVESTIGATING THE INTERACTION OF THIAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES
WITH NUCLEIC ACIDS IN THE CONTEXT OF ANTICANCER ACTIVITY**Д. Е. Отводникова¹, Б. В. Папонов², С. А. Цымбал^{1,2}¹ *Университет ИТМО, Санкт-Петербург*² *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова*D. E. Otvodnikova¹, B. V. Paponov², S. A. Tsymbal^{1,2}¹ *ITMO University, Saint Petersburg*² *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University*

✉ otvodnikovadarya@yandex.ru

Аннотация

Разработка химиотерапевтических агентов с обратимым типом связывания нуклеиновых кислот позволит снизить повреждение здоровых клеток. В исследовании рассмотрены два вещества с подобной активностью — СУН и PZ27. Результаты показали, что оба вещества цитотоксичны, СУН обладает сродством как к ДНК, так и к РНК, при этом PZ27 преимущественно взаимодействует с ДНК и характеризуется отличающимся от СУН механизмом действия.

Abstract

The development of chemotherapeutic agents with reversible nucleic acid binding can help reduce damage to healthy cells. This study examines two compounds, CYH and PZ27, with such activity. The results show that the compounds are cytotoxic, CYH has affinity for DNA and RNA, whereas PZ27 predominantly interacts with DNA, exhibiting a mechanism of action distinct from that of CYH.

Введение

Применение химиотерапевтических агентов является надежным и эффективным способом борьбы с онкологическими заболеваниями. Несмотря на высокую эффективность в элиминации опухолевых клеток, такие агенты отличаются низкой селективностью и выраженной цитотоксичностью в отношении здоровых клеток [1]. Ковалентное, т. е. необратимое, связывание агента с ДНК является основной причиной выраженных побочных эффектов, возникающих вследствие повреждения здоровых клеток при применении традиционных химиотерапевтических агентов [2]. Поэтому разработка новых соединений, обратимо связывающих нуклеиновые кислоты и, соответственно, обладающих меньшими побочными эффектами на здоровые клетки, является актуальной задачей. В качестве таких 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 перхлората: СУН и PZ27, содержащие кватернизованный атом азота и, предположительно, способные обратимо связывать как ДНК, так и РНК в клетке.

Цель работы — изучить механизм действия агентов СУН и PZ27, в частности определить характер их взаимодействия с нуклеиновыми кислотами (ДНК и РНК).

Материалы и методы

Место связывания вещества в клетке было определено с помощью флуоресцентной и конфокальной микроскопии с использованием флуоресцентных красителей и фермента рибонуклеазы А. Цитотоксичность веществ оценивалась в резазуриновом и МТТ-тестах для культур опухолевых (K562, SK-MEL-2, HCT-116, SK-OV-3, HeLa) и неопухолевых (HPF, HS-5) клеток. Проточная цитофлуориметрия использовалась для измерения митохондриального потенциала, выявления распределения фаз клеточного цикла и определения характера гибели клеток под воздействием веществ.

Результаты

Минимальное значение IC₅₀ вещества СУН было зафиксировано для меланомы и составило 0,17 мкМ, в то время как значение IC₅₀ для линии фибробластов оказалось более чем на порядок выше и составило 4,23 мкМ. Вещество PZ27 проявляло более низкие значения IC₅₀, чем СУН при прочих равных условиях. В резистент-

ных моделях лейкоза и рака яичников, относительно нерезистентных, наблюдалось увеличение значения IC50 для обоих веществ. В клетках лейкоза (K562) под воздействием веществ не выявлено изменений клеточного цикла, тогда как клетки рака кишки (HCT-116) демонстрировали арест в фазе G2. В клетках рака шейки матки (HeLa) под воздействием СУН изменений митохондриального потенциала не наблюдалось. Преимущественный характер гибели клеток рака кишки под воздействием PZ27 — апоптотический.

В результате микроскопического исследования был выявлен гранулярный характер окрашивания цитоплазмы клетки веществом СУН, а также накопление этого вещества в ядрышках. При обработке клеток, окрашенных СУН, рибонуклеазой А наблюдалось уменьшение интенсивности флуоресценции вещества СУН с сохранением гранулярного характера окрашивания. Вещество PZ27 окрашивало цитоплазму равномерно, накапливаясь в околоядерной области клетки, а также, аналогично СУН, в ядрышках. После обработки рибонуклеазой А интенсивность флуоресценции вещества PZ27 значимо не изменялась.

Выводы

Вещества СУН и PZ27 проявляют выраженное цитотоксическое действие для опухолевых клеток различного происхождения, причем вещество PZ27 более активно.

Вещество СУН обладает сродством как к ДНК, так и к РНК в клетке; гранулярный характер окрашивания может указывать на накопление вещества в митохондриях и, соответственно, на связывание с митохондриальной ДНК, что открывает новые области для его применения. Также вещество СУН, вероятно, обладает различными механизмами связывания при разных концентрациях. Вещество PZ27, скорее всего, имеет более высокое сродство к ДНК, чем к РНК.

Разработка и исследование подобных обратимо связывающих нуклеиновые кислоты агентов является важной и перспективной задачей для создания более селективных и менее токсичных химиотерапевтических средств.

Литература

1. Arshad N., Mir M. I., Perveen F. et al. Investigations on Anticancer Potentials by DNA Binding and Cytotoxicity Studies for Newly Synthesized and Characterized Imidazolidine and Thiazolidine-Based Isatin Derivatives // *Molecules*. 2022. Vol. 27, No. 2. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27020354> (accessed: 21.07.2025).
2. Andrezálová L., Országhová Z. Covalent and noncovalent interactions of coordination compounds with DNA: An overview // *J. Inorg. Biochem.* 2021. Vol. 225. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111624> (accessed: 21.07.2025).