

BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SYNTHETIC ANALOGUES OF POLY-APS

Ana Zovko

Katedra za Biokemijo, Oddelek za Biologijo, Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani

Polimerne alkilpiridinijeve soli (poli-APS) spadajo med najbolj preučene alkilpiridinijeve spojine. Spojine so amfifilne s hidrofilno kationsko glavo iz piridinijevih obročev in hidrofobno alkilno ogljikovodikovo verigo. Izolirali so jih iz vodnega ekstrakta morske spužve *Reniera sarai*. Spekter bioloških aktivnosti poli-APS je zelo širok: inhibirajo encim acetilholinesterazo (AChE), so hemolitični, delujejo antibakterijsko, protivegetativno, zavirajo rast celic pljučnega raka, zmožni so tudi transfekcije celic. Z namenom izboljšanja lastnosti poli-APS ter omogočanja komercialne proizvodnje in širše uporabe le teh so sintetizirali analoge poli-APS (3-APS). 3-APS se med seboj razlikujejo v dolžini alkilne verige, v stopnji polimerizacije ter v nasprotnih ionih. Preverjali smo njihovo hemolitično, protibakterijsko, protiglivno aktivnost, inhibicijo AChE ter sposobnost zaviranja rasti tumorskih celic. Hemolitična aktivnost analogov je odvisna od stopnje polimerizacije ter od dolžine alkilne verige. 3-APS so učinkoviti reverzibilni inhibitorji AChE. Tip inhibicije je odvisen od velikosti spojine, saj manjše spojine z nižjo stopnjo polimerizacije delujejo kot kompetitivni, večje, bolj polimerizirane, pa kot nekompetitivni inhibitorji. Tip inhibicije AChE je torej odvisna od stopnje polimerizacije. Protiglivna aktivnost spojin je odvisna od dolžine alkilne verige. APS12-3 z najdaljšo alkilno verigo je najboljši kandidat za zaščito lesa proti glivam. Protibakterijska aktivnost je odvisna od dolžine alkilne verige, stopnje polimerizacije ter tudi od prisotnosti bromovega aniona v spojini. 3-APS analog APS8 se z visoko afiniteto veže na nikotinski acetilholinski receptor (nAChRs). Zaradi prisotnosti molekul holinergičnega sistema na celicah ne-drobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) smo predvidevali, da bi antagonisti nAChR, kot so 3-APS, lahko zavirali rast teh celic. Pokazali smo, da APS8 selektivno inhibira rast rakastih celic z indukcijo apoptoze, na normalne pljučne fibroblaste pa ne vpliva. Naši rezultati so pokazali, da so v apoptozo vpleteni tako dejavniki intrinzične kakor tudi ekstrinzične poti apoptoze.