

ΣΥΝΘΕΣΗ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΔΟΜΗΣ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΝΕΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΤΗΣ 4-ΜΕΘΥΛΟ-ΟΥΜΠΕΛΙΦΕΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΚΟΥΜΑΡΙΝΩΝ-ΧΑΛΚΟΝΩΝ

A. Καλοσπύρος¹, E. Καβέτσου¹, A. Κατωπόδη¹, E. Ποντίκη², Δ. Χατζηπαύλου- Λίτινα², E. Αλεξανδράτου³, A. Δέτση^{1*}

¹Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΕΜΠ, Αθήνα, Ελλάδα

²Τμήμα Φαρμακευτικής, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

³Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, Αθήνα, Ελλάδα

(*adetsi@chemeng.ntua.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κουμαρίνες είναι φυσικά προϊόντα που ανήκουν στην οικογένεια των βενζοπυρονών και απαντώνται σε όσπρια, στο γρασίδι και σε διάφορα είδη εσπεριδοειδών. Πολλές φυσικές κουμαρίνες όπως η ουμπελιφερόνη, η 4-μεθυλο-ουμπελιφερόνη και η δαφνετίνη έχουν προσελκύσει το επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω της πληθώρας των βιολογικών δράσεων που παρουσιάζουν με χαρακτηριστικές την αντιοξειδωτική, την αντιφλεγμονώδη, την αντιμικροβιακή και την αντικαρκινική δράση. Δομικές τροποποιήσεις στον σκελετό των φυσικών κουμαρινών έχουν οδηγήσει σε μόρια με αξιοσημείωτη βιολογική απόκριση. Οι χαλκόνες είναι φυσικά προϊόντα, πρόδρομες ενώσεις στη βιοσύνθεση των φλαβονοειδών και διακρίνονται για την ισχυρή βιολογική τους δράση. Ο συνδυασμός δυο φαρμακοφόρων δομών σε ένα μόριο αποτελεί συνήθη τεχνική στη φαρμακευτική χημεία καθώς οδηγεί σε μόρια με βελτιωμένες βιολογικές ιδιότητες.

Στην παρούσα μελέτη σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν νέες σειρές παραγώγων της φυσικής κουμαρίνης 4-μεθυλο-ουμπελιφερόνης και υβριδικών μορίων κουμαρινών-χαλκονών με σκοπό να μελετηθεί η σχέση δομής - βιολογικής δράσης ^[1,2].

Τα νέα παράγωγα παρελήφθησαν σε ικανοποιητικές αποδόσεις και η δομή τους ταυτοποιήθηκε μέσω φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR) και φασματομετρίας μάζας υψηλής ανάλυσης HR-MS. Τα μόρια που συντέθηκαν αξιολογήθηκαν για την αντιοξειδωτική τους δράση μέσω της ικανότητας τους να αναστέλλουν την λιπιδική υπεροξειδωση (LP) του λινελαϊκού οξέος που επάγεται από τη ρίζα AAPH, ενώ η αντιφλεγμονώδης δράση τους εκφράστηκε μέσω της ικανότητάς τους να αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου λιποξυγονάση (LOX) από σόγια. Τα νέα υβριδικά μόρια κουμαρινών-χαλκονών αξιολογήθηκαν για την *in vitro* κυτταροτοξικότητά τους χρησιμοποιώντας επιλεγμένες καρκινικές κυτταρικές σειρές καθώς και υγιείς κυτταρικές σειρές ανθρώπινων εμβρυϊκών ινοβλαστών (HFF-2).

Τα νέα παράγωγα παρουσίασαν αξιόλογη βιολογική δράση, η χαμηλή όμως διαλυτότητά τους στο νερό περιορίζει την περαιτέρω αξιοποίησή τους και μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Προκειμένου να αυξηθεί η υδατοδιαλυτότητα των μορίων, επιλεγμένα ανάλογα εγκλείστηκαν σε διάφορους τύπους βιοσυμβατών κυκλοδεξτρινών ^[3]. Τα σύμπλοκα εγκλεισμού που προέκυψαν χαρακτηρίστηκαν δομικά και μορφολογικά, ενώ μελετήθηκε το προφίλ απελευθέρωσης των ενώσεων σε συγκεκριμένες συνθήκες θερμοκρασίας και pH.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Kavetsou E, Gkionis L, Galani G, Gkolfinopoulou C, Argyri L, Pontiki E, Chroni A, Hadjipavlou-Litina D, Detsi A. (2017). *Med. Chem. Res.*, 26: 856-866.
- [2] Roussaki M, Hall B, Lima SC, Cordeiro da Silva A, Wilkinson S, Detsi A. (2013). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23 (23): 6436-6441.
- [3] Kotronia M, Kavetsou E, Loupassaki S, Kikionis, S, Vouyiouka S, Detsi A. (2017). *Bioengineering*, 4(3), 74.