

Thesis Title	A Study of Structure and Anticancer Activity Relationship of Flavonoids: Behavior in Physiological Solution and Interaction with Myristyl Myristate Bilayer	
Author	Mr. Montree Tungjai	
Degree	Doctor of philosophy (Biomedical Sciences)	
Thesis Advisory Committee	Assoc. Prof. Dr. Samlee Mankhetkorn	Chairperson
	Asst. Prof. Dr. Suchart Kothan	Member
	Asst. Prof. Dr. Wilart Pompimon	Member
	Assoc. Prof. Raweewan Gunphairoh	Member

ABSTARCT

The aims of this study were (1) to investigate the behavior and speciation of flavonoids in an aqueous physiological buffer, (2) to determine the interaction of flavonoids with myristyl myristate-Tween20 bilayers membrane in terms of permeability, the mean rate influx coefficient and distribution on the lipid bilayers using spectrofluorometry and thermal analysis and (3) to determine the relationship among chemical structure, mean rate influx coefficient and anticancer activity. For these purposes, the polyhydroxylated flavonoids including quercetin, kaempferol, apigenin, eriodictyol and catechin and polymethoxylated flavonoids including WP279, WP280 and WP283 were selected.

The deprotonated anionic form of compounds studied can easily be characterized by spectrophotometer and these forms of molecules were highly soluble in aqueous physiological buffer and were not prone to aggregation while the protonated form of flavonoids is much less soluble and tends to aggregate following precipitation. The methoxyl substitutions, particularly WP 283, caused an increase in solubility, lipophilicity and considerable increase in anticancer activity. The results showed that the C2=C3 double bond promotes an aggregation of molecules, which can be prevented by C3-methoxyl substitution. Both flavonoid series underwent a reversible ketalisation with keto group, head of the lipid bilayer membrane yielded hemiketal and ketal form. The ketalisation caused an increase in head volume of lipid, as a consequence there was a dramatic decrease in the gel-liquid phase transition temperature. A molar fraction of flavonoids were passively diffused throughout then resided at hydrophobic zone and across the lipid bilayer membrane. Among the flavonoids studied, the mean rate influx coefficient (k_+) values varied from the slowest for eriodictyol ($0.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) to the fastest for quercetin which was by factor 8.

These results clearly showed for the first time that both C2=C3 and C3-OH are essential functional groups that facilitate the flavonoids to diffuse across the membrane and the neutral forms of flavonoids are predominantly active molecules. The active sites responsible for anticancer activity are found in ring A and C, especially C4=O, C5-OH and C2=C3.

Keywords: Aggregation, flavonoid, anticancer action, multidrug-resistance, rate of deprotonation, lipophilicity, micromultilamellar vesicles, mean rate influx coefficient (k_+), 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene (DPH), gel-fluid phase transition temperature (T_t)



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างต่อการออกฤทธิ์ด้าน มะเร็งของฟลาโวนอยด์ : พฤติกรรมในสารละลายเสมือนร่างกาย และปฏิกิริยากับไมริสทิล ไมริสเทมเมมเบรนแบบสองชั้น	
ผู้เขียน	นาย มนตรี ตั้งใจ	
ปริญญา	วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (วิทยาศาสตร์ชีวการแพทย์)	
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รศ.ดร.สำรี มั่นเขตต์กรณ์	ประธานกรรมการ
	ผศ.ดร.สุชาติ โกกัณฑ์	กรรมการ
	ผศ.ดร.วิลาศ พุ่มพิมล	กรรมการ
	รศ.ระวีวรรณ กันไพเราะ	กรรมการ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้คือ (1) ศึกษาถึงพฤติกรรมและสปีชีส์ของฟลาโวนอยด์ในสารละลายบัฟเฟอร์เสมือนร่างกาย (2) ศึกษาปฏิกิริยาของฟลาโวนอยด์กับไมริสทิล ไมริสเทมเมมเบรน 20 เมมเบรนแบบสองชั้นในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเลือกผ่าน ค่าคงที่การแพร่เข้า และการกระจายบนเยื่อไขมันแบบสองชั้นโดยใช้เทคนิคสเปกโตรโฟลูออโรเมทรีและการวิเคราะห์อุณหภูมิ และ (3) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมี ค่าคงที่การแพร่เข้า และประสิทธิภาพการด้านมะเร็ง เพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าวได้ทำการศึกษาโดยใช้สารกลุ่มโพลีไฮดรอกซีเลเตท ฟลาโวนอยด์ คือ เคอซีติน คาเฟอรอล อาปีจีนิน เออร์โอดิกติออล และ แคทเทชิน และ กลุ่มโพลีเมทิลเลเตท ฟลาโวนอยด์ คือ ดับเบิลยู พี 279 ดับเบิลยู พี 280 และ ดับเบิลยู พี 283

รูปแบบดีโพรโตนเตท แอนไอออนิก ของสารที่ใช้ในการศึกษานี้สามารถศึกษาคุณลักษณะได้อย่างดีด้วยวิธีสเปกโตรโฟโตเมทรีและ รูปของโมเลกุลเหล่านี้จะละลายในของเหลวบัฟเฟอร์เสมือนร่างกายได้สูงและจะไม่จับรวมตัวกัน ในขณะที่โมเลกุลในรูปโพรโตนเตทของฟลาโวนอยด์จะละลายได้น้อยและมีแนวโน้มที่จะรวมตัวกันแล้วตกตะกอน การแทนที่ด้วยเมทออกซี โดยเฉพาะดับเบิลยู พี 283 มีผลทำให้ค่าการละลาย ไลโปฟิลิซิตี และการออกฤทธิ์ด้านมะเร็งของสารเพิ่มขึ้น ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าพันธะคู่ $C2=C3$ จะส่งเสริมให้เกิดการจับตัวกันของโมเลกุล ซึ่งสามารถป้องกันได้ด้วยการแทนที่ด้วยเมทออกซีที่ตำแหน่ง C3 ฟลาโวนอยด์ทั้ง 2 กลุ่มมี

ผลต่อการเกิดคีทอลไลเซชันแบบผันกลับได้กับหมู่คีโตนของหัวไลปิดเมมเบรนแบบสองชั้นมีผลให้ได้รูปแบบเอมิคิทอล และ คีทอล การเกิดคีทอลไลเซชันทำให้มีการเพิ่มขึ้นของปริมาตรของหัวไลปิดผลที่ตามมาคือการลดลงของอุณหภูมิการเปลี่ยนแปลงของเจล-เหลวเฟส ฟลาโวนอยด์จะแพร่ผ่าน ไปสะสมยังส่วนที่ไม่ชอบน้ำและผ่านข้ามไลปิดเมมเบรนแบบสองชั้น ในจำนวนฟลาโวนอยด์ที่ศึกษาในครั้งนี้ ค่าคงที่การแพร่เข้าจะไม่คงที่ โดยช้าที่สุดคือ เออร์โอดิคคิออล (0.5×10^{-5} ต่อวินาที) และ เคอซิตินจะเร็วกว่า 8 เท่า ซึ่งเร็วที่สุด

ผลการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนและได้แสดงให้เห็นเป็นครั้งแรกว่าทั้ง C2=C3 และ C3-OH เป็นหมู่ฟังก์ชันที่มีความจำเป็นต่อการแพร่ผ่านเมมเบรนและโมเลกุลในรูปนิวทอลของฟลาโวนอยด์เป็นโมเลกุลที่ออกฤทธิ์และมีตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ที่วงแหวน เอ และ ซี โดยเฉพาะ C4=O C5-OH และ C2=C3

คำสำคัญ การจับตัวกัน ฟลาโวนอยด์ การออกฤทธิ์ด้านมะเร็ง การดื้อยาแบบหลายขนาน อัตราการเกิดดีโปรโตเนชัน ไลโปฟิลิซิตี ฤงขนาดไมโครเมตรแบบหลายชั้น ค่าคงที่อัตราการแพร่เข้า (k_+), 1,6 ไคเพนนิล 1,3,5, เฮกเซทริน (DPH), อุณหภูมิการเปลี่ยนแปลงของเจล-เหลวเฟส (T_g)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved