

УДК 577:535; 546

М.В.Новожёнова (6 курс, каф. БФ), А.Н.Скворцов, к.ф.-м.н., ст. преп.

КИНЕТИКА ПЛАТИНИРОВАНИЯ ГИСТОНОВ

Цис-дихлородиамминоплатина (II) (цисплатин, *цис*-ДДП) – широко применяемый в химиотерапии рака нейтральный комплекс платины. На данный момент считается доказанным, что главной мишенью действия *цис*-ДДП в биологических системах является молекула ДНК [1]. *Транс*-дихлородиамминоплатина (II) (*транс*-ДДП) – геометрический изомер *цис*-ДДП, противоопухолевой активностью не обладает. Он тоже взаимодействует с ДНК, но образует другие виды повреждений. Несмотря на успешное применение *цис*-ДДП и проводимые исследования метаболического пути препарата, точный механизм воздействия платиновых комплексов на живые клетки до сих пор не выяснен. Последнее время появились данные о том, что необходимо учитывать взаимодействие *цис*-ДДП, его аналогов и неактивных комплексов платины с белками, чтобы объяснить механизм действия и направленно разрабатывать новые противоопухолевые препараты [2]. Данная работа продолжает изучение взаимодействия комплексов платины с гистонами, которые находятся в высокой концентрации около ДНК и практически все время ассоциированы с ДНК. Поэтому гистоны могут претендовать на роль промежуточного резервуара и/или инактиваторов комплексов платины. Ранее нами были получены данные о том, что коровые гистоны взаимодействуют с *цис*-ДДП [3]. Целью данной работы стало выяснение кинетических параметров реакций. Гистоны получали стандартным методом. Концентрацию гистонов определяли спектрофотометрически. Кинетику реакций изучали с помощью метода спектроскопии кругового дихроизма (КД). Для проверки наличия платинирования белков добавляли конкурирующий сильный нуклеофил. При этом получали быстрое обращение реакции.

Компьютерный анализ спектров КД показал, что при взаимодействии с *цис*-ДДП и аквакомплексом *цис*-ДДП для гистонов H2a и H2b наблюдается стабилизация спиральной упаковки, при взаимодействии с *транс*-ДДП – дестабилизация. Измерены константы скорости псевдопервого порядка реакции взаимодействия комплексов с гистонами. Электрофоретический анализ проб гистон-комплекс платины при разном времени инкубации показал, что подвижность гистонов меняется, но наблюдаемые изменения малы. Это указывает на малую вероятность образования сшитых гомодимеров гистонов. Малые изменения могут указывать на присутствие комплексов вида (S, N)-хелат или (S, N(амид))-хелат.

Полученные данные указывают на то, что *цис*-ДДП и биологически неактивный *транс*-ДДП повреждают гистоны H2a и H2b по-разному, изменяя вторичную структуру белка.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Jamieson E.R., Lippard S.J. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. // Chem. Rev. 1999. Vol. 99., P. 2467 - 2498.
2. Houssier C., Depauw-Gillet M.C., Hacha R., Fredericq E. Alteration in the nucleosome and chromatin structures upon interaction with platinum coordination complexes. // Biochimica et Biophysica Acta. 1984. Vol. 739., P. 317 - 325.
3. Новоожёнова М.В., Скворцов А.Н. Взаимодействие *цис*-дихлородиамминоплатины (II) с гистоновыми белками хроматина. // XXX Юбилейная неделя науки СПбГТУ. Ч.V: Материалы межвуз. науч. конф: Изд-во СПбГТУ, 2002. С. 15-16.