

УДК 577.322.9,535.56,546.92

П.Ю.Батищева (5-й курс, каф. ФЭ), А.Н.Скворцов, к.ф.-м.н.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ С АЛЬБУМИНОМ СЫВОРОТКИ БЫКА

ABSTRACT: Our research work is devoted to the interaction of platinum complexes with serum albumin. This work is connected with the investigation of platinum drug action. Despite the successful use of such drugs (cisplatin, carboplatin) for therapy of several types of cancer, the mechanism of drug action remains unclear. So the discovery of new more potent and less toxic platinum drugs now is still a matter of chance. Many attempts were made to figure out the “structure-activity” relationships for platinum complexes, but all of them had limited success. By now we know that the ultimate target of platinum drugs is cell DNA. We also know the structural and molecular biological consequences of DNA platination. Yet, very little is known about the primary steps of platinum metabolism. Platinum complexes can attach to proteins as well, but little details of this process are known. Our work focuses on one of the principal components of blood serum – serum albumin. The aim of this work was a study of special “probe” complexes, labeled with chiral sulfoxide ligand. The large optical activity of these complexes allow us to detect them at low concentrations by circular dichroism (CD) spectroscopy. The kinetic curves of the reaction of probe complexes with albumin were obtained. These curves were analyzed by numeric methods. Rate constants and binding ratio were determined. The interaction with platinum is efficient and occurs through sulfur-containing aminoacid residues.

Отдельное место в ряду химических соединений, особым образом взаимодействующих с основными биомолекулами – ДНК, белками, аминокислотами, занимают комплексы платины. Они являются высокоэффективными противоопухолевыми препаратами. До сих пор точно не ясны некоторые аспекты метаболизма терапевтической платины: перемещение в организме, механизм прохождения клеточной мембраны, нейтрализация и вывод комплексов из организма. Основной мишенью действия платиновых препаратов является ДНК [1]. Исследования прошлых лет показали, что важную роль в метаболизме платины также играют серосодержащие соединения.

Серьезными препятствиями при изучении механизмов действия платиновых препаратов являются отсутствие надежных методов слежения за атомами платины при характерных для терапии концентрациях и чрезвычайная сложность биологических систем. Поэтому, приходится прибегать к модельным системам. Одним из относительно недавно обнаруженных классов биологически активных соединений платины являются сульфоксидные комплексы платины (II) [2,3]. В нашей работе используется пиридинсульфоксидный комплекс цис-[Pt(Me-p-TolSO)(Py)Cl₂] (Py - пиридин), который содержит оптически активный хиральный лиганд метил-п-толилсульфоксид (Me-p-TolSO). Уникальным свойством этого соединения является высокая устойчивая оптическая активность, которая сильно изменяется при координации МТСО к атомам металлов[1]. Поэтому пиридинсульфоксидный комплекс можно использовать в качестве зонда для исследования различных нуклеофильных соединений *in vitro*[1].

В работе изучалась возможная роль альбумина в механизме биологического действия пиридинсульфоксидных комплексов платины. В результате проведенной работы показана применимость модельного комплекса-зонда (-)-(S)-[Pt(Me-p-TolSO)(Py)Cl₂] для исследования координирующих свойств сывороточного альбумина по отношению к платиновым комплексам. Были определены временные характеристики реакции

сульфоксидного комплекса с альбумином. На данном этапе на их основе можно сделать вывод о том что происходит эффективное взаимодействие белка с комплексом. На основе полученных результатов, можно заключить, что в альбумине сыворотки быка есть группы, способные к быстрой реакции с платиновыми комплексами. Их число не очень велико и в любом случае не превышает 5-6 групп на молекулу (это следует из сравнения концентраций белка и комплекса и количеств Me-p-TolSO, вытесненного из комплекса). Наблюдается быстрое освобождение хирального лиганда, без образования заметных количеств промежуточных продуктов. Такое поведение характерно для взаимодействия цис-[Pt(Me-p-TolSO)PyCl₂] с S-донорами, при котором образуются короткоживущие транс-(S,S) комплексы, быстро теряющие один из серосодержащих лигандов в присутствии большого избытка хлорид-ионов. Таким образом, реагирующие группы белка, наиболее вероятно, являются S-донорами.

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. Farrell N., Kinley D.M., Schmidt W., Hacker M.P. Chemical Properties and Antitumor Activity of Complexes of Platinum Containing Substituted Sulfoxides [PtCl(R'R''SO)(diamine)]NO₃. Chirality and Leaving-Group Ability of Sulfoxide Affecting Biological Activity. // Inorg. Chem. 1990. Vol. 29, N 3. P. 397-403.
3. Van Beusichem M., Farrell N. Activation of the trans geometry in platinum antitumor complexes. Synthesis, characterisation, and biological activity of complexes with the planar ligands pyridine, N-methylimidazole, thiazole and quinoline. Crystal and molecular structure of trans-dichlorobis(thiazole)platinum (II). // Inorg. Chem. 1992. Vol. 31, N 4. P. 634-639.