

УДК 577:535;546

М.В.Новоженова (5 курс, каф. БФ), А.Н.Скворцов (ИНЦ РАН)

КИНЕТИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГИСТОНОВ С ЦИСПЛАТИНОМ

Цис-дихлородиамминоплатина (II) (цисплатин) – широко применяемый в химиотерапии рака нейтральный комплекс платины. На данный момент считается доказанным, что главной мишенью действия цисплатина в биологических системах является молекула ДНК [1]. Последнее время появились данные о том, что надо учитывать взаимодействие цисплатина с белками, чтобы объяснить механизм его действия и разрабатывать на его основе новые противоопухолевые препараты [2].

Целью нашей работы стало продолжение изучения взаимодействия цисплатина с гистонами, которые находятся в высокой концентрации около ДНК и практически все время ассоциированы с ДНК, поэтому могут претендовать на роль промежуточного резервуара и/или инактиваторов комплексов платины. Ранее нами были получены данные о том, что коровые гистоны взаимодействуют с цисплатином [3]. Целью данной работы стало выяснение кинетических параметров реакций. Гистоны получали стандартным методом. Концентрацию гистонов определяли спектрофотометрически. За изменением кинетикой реакции наблюдали с помощью метода спектроскопии КД. Для проверки наличия платинирования гистонов добавляли сильный нуклеофил и получили быстрое обращение реакции.

Компьютерный анализ спектров КД показал, что при взаимодействии с цисплатином для гистонов H2a и H2b наблюдается стабилизация спиральной упаковки, для H3 и H4 – дестабилизация. Измерены константы скорости псевдопервого порядка реакции взаимодействия цисплатина с гистонами. Мы предполагаем, что реакция цисплатина с H2a и H2b идет преимущественно через стадию гидролиза цисплатина; реакция с H3 – через прямое внедрение цисплатина в белок; реакция с H4 может протекать по двум путям. Электрофоретический анализ проб гистон-цисплатин при разном времени инкубации показал, что подвижность гистонов меняется. 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 при дальнейшем изучении комплексов ДНК-белок-цисплатин нужно учитывать вклад структурных изменений, вызванных изменением конформации коровых гистонов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Jamieson E.R., Lippard S.J. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. // Chem. Rev. 1999. Vol. 99, Pp. 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. // Biochemica et Biophysica Acta. 1984. Vol. 739, Pp. 317-325.
3. Новоженова 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.